Die Wirkungsweise der Röntgenstrahlen in der Strahlenbehandlung der Myome.

Unter besonderer Berücksichtigung
der experimentellen Arbeiten.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität München

vorgelegt von

Helmut Forkel
aus Plauen i. V.

1939

Druck: A. Roßteutscher, Coburg.

Die Wirkungsweise der Röntgenstrahlen in der Strahlenbehandlung der Myome.

Unter besonderer Berücksichtigung
der experimentellen Arbeiten.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität München

vorgelegt von

Helmut Forkel
aus Plauen i. V.

1939

Druck: A. Roßteutscher, Coburg.

Mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent: Prof. Dr. Rech.

Korreferent: Prof. Dr. Eymer, Direktor der I. Universitäts-Frauenklinik zu München.

Dekan: Prof. Dr. Dabelour.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Die Wirkungsweise der Röntgenstrahlen in der Strahlenbehandlung der Myome.

Bevor auf die Wirkungsweise der Strahlen bei der Myomtherapie eingegangen wird, soll kurz auf die Histogenese und Ätiologie der Myome eingegangen werden. Über die Frage der Herkunft der Myomzelle wurde viel debattiert, und viele Theorien sind in der Literatur zu finden. Virchow lehrte, daß jede Muskelzelle als Mutterboden für ein Myom angesehen werden kann, da Myome sich aus dem Uterusparenchym und sich nicht aus der Muskularis der Gefäße entwickeln. Er legte der Myombildung einen „irritativen" Prozeß zugrunde, der durch starken örtlichen Reiz oder einen Schwächezustand der betreffenden Stelle bedingt war. Die Schädigung konnte eine ursprüngliche sein oder erst im postfoetalen Leben erworben werden, durch Abortus und Wochenbett, abnorme Regeln usw. Wenn Virchow auch nicht den jeweils spezifischen Reiz nachweisen konnte, hielt er doch fest an einer irritativen Ursache für die Myombildung. Die Zahl der auf diese Theorie folgenden Ansichten lehrt, daß auch die Virchowsche Erklärung nicht befriedigend war. Nach Cohnheim und Ribbert sind es liegengebliebene embryonale Keime, die auf eine pathologische Erregung hin zu einer atypischen Entwicklung gebracht werden. Histologisch konnten allerdings derartige embryonale Zellkomplexe nie nachgewiesen werden. v. Recklinghausen dagegen glaubte, die Entdeckung epithelialer Einflüsse in intramuralen Myomen auf Urnierenresten zurückführen zu können. Eine erhebliche Rolle — nach R. Meyer mit Unrecht — spielt die Gefäßtheorie, welche die Bildungsstätte in den Wandmuskelzellen der Gefäße sucht; vertreten wurde sie hauptsächlich von Roesger, Tridondani und Gottschalk. H. Albrecht weist auf die Wachstumsbereitschaft der Uterusmuskulatur hin und sagt weiter, daß einzelne Muskelbezirke ihren physiologischen Ruhezustand verlassen, bis ihre großen Wachstumsenergien verbraucht sind. Nach den eingehenden Untersuchungen von R. Meyer, Aschoff, Heymann, Schröder, Fränkel u. a. darf es heute als gesichert gelten, daß kleine Anschwellungen der Muskelfaserbündel als Ursprung für

die Myome anzusehen sind. Diese Anschwellungen lassen sich von ihrer Umgebung durch Färbung besonders gut abgrenzen. Diese Erscheinung wird durch das Fehlen von intermuskulärem Bindegewebe und durch dichtes Zusammenliegen der Muskelfasern bedingt. R. Meyer faßt seine mit denen der genannten Autoren übereinstimmenden Untersuchungsergebnisse in folgendem Satz zusammen: „Die Myome gehen aus unreifen Muskelzellen hervor, die nicht abgekapselt im interfascikulären Bindegewebe liegen, sondern eingeschaltet in Muskelbündel mit einiger Bevorzugung der in der Nachbarschaft von größeren Gefäßen liegenden Muskelbündel, nicht aber von den Gefäßzellen." In ihrem Bau lassen sich die Ursprungszellen von den übrigen Muskelzellen des Uterus nicht unterscheiden, auch lassen sie sich nicht aus dem Zellverband herauslösen, sie sind histologisch nicht different, wir können sie lediglich im Sinne Albrechts biologisch dadurch differenzieren, daß sie mit einer größeren Wachstumsenergie ausgestattet sind. Anatomisch - histologisch ist das Untersuchungsergebnis von R. Meyer und den mit ihm genannten Autoren als sehr befriedigend zu bezeichnen, aber über die Frage nach dem Antrieb zum späteren Wachstum dieser Keime bleibt auch diese Erklärung die Antwort schuldig.

Es wird die Frage erhoben, ob bei einem mit solcher Wachstumsbereitschaft ausgestatteten Organ, wie es der Uterus darstellt, schon viel geringere Einflüsse als bei anderen Geweben die Geschwulstbildung in Gang bringen. Die erhöhte Wachstumsbereitschaft der Myomzelle dafür heranzuziehen, erscheint unbefriedigend, wir müssen auch äußere Einflüsse annehmen. Dabei fällt die Aufmerksamkeit in besonderem Maße auf das Ovarium als Produktionsstätte verschiedener Hormone. Vor allem Seitz stellte eine Theorie auf, welche die Dysfunktion der Ovarien in Zusammenhang bringt mit der Myombildung, und man ist geneigt, sich dieser Meinung anzuschließen, wenn man nach den Erfolgen urteilen soll, welche die Strahlenbehandlung der Ovarien bei Myomerkrankung gezeitigt hat. Es kann eine Wechselbeziehung zwischen Uterus und Ovarien auf keinen Fall geleugnet werden; das beweist die Atrophie des Uterus, die bei Sistieren der Ovarialtätigkeit in der Menopause und nach operativer Entfernung der Eierstöcke einsetzt. L. Seitz betont dies mit den Worten: „Es hieße den Tatsachen Gewalt antun, wollte jemand heutzutage die große Abhängigkeit des Uterus von der Tätigkeit des Ovars in Abrede stellen." Die Anschauung, daß dabei Nervenbahnen eine Rolle spielen, erwies sich als irrig, nachdem Halban mit dem Transplantationsversuch das Aus-

bleiben der Involution bewiesen hatte. Es fiel weiterhin auf, daß Myome von der Funktion der Ovarien abhängig sind. Diese Feststellung wird durch die Tatsache ergänzt, daß noch nie vor der Pubertät ein Myom beobachtet wurde, d. h. vor der vollen Ausbildung der Ovarien. Auch sehen wir — von einigen wenigen Ausnahmen abgesehen, die von Dichtl und R. Meyer angeführt werden — in der Menopause keine Neubildung von Myomen, sondern eine Rückentwicklung der vorhandenen. Frenholm und Hegar konnten zeigen, daß es nach operativer Kastration zum Stillstand und zur Rückbildung der Myome kommt, wobei diese Beobachtung mit denen aus früherer Zeit übereinstimmt, in der man von der Myomoperation selbst zurückschreckte. Diese Tatsache widerspricht der Behauptung, das Myomwachstum sei primär von der Gefäßversorgung abhängig (Meyer). Sollte die Gefäßversorgung allein die Rückbildung veranlassen, so müßte das durch Unterbindung der Gefäße allein gelingen. Der Versuch, die Arteriae uterinae zu unterbinden, wurde öfter gemacht. Die Erfolge waren wenig überzeugend; nach einiger Zeit stellte sich der alte Zustand mit Blutungen und erneutem Wachstum des Tumors wieder her. Natürlich muß eine Abdrosselung der Blutzufuhr und damit der Ernährung einen zeitweiligen Wachstumsstillstand zur Folge haben, da ja auch die Geschwülste in ihrer Ernährung von der Blutzufuhr abhängig sind. Jedoch kann der Blutzufuhr beim Wachstum der Geschwülste nur eine sekundäre Rolle zugebilligt werden. Die Myomentstehung mit erhöhter Blutzufuhr zu erklären, wurde von Albrecht eindeutig mit der Begründung zurückgewiesen, daß dann jede Schwangerschaft zu Myomen führen müsse. Der Einfluß, den die Ovarialstoffe auf den Uterus und die Proliferation seiner Schleimhaut hat, sind hingegen unverkennbar; sollten infolgedessen nicht schwere Störungen eintreten beim Wegfall oder bei der quantitativen und qualitativen Veränderung des Ovarialsekrets? Für die Entstehung von Myomen an anderen Stellen, wie z. B. am Darm, wo sogar beim Manne derartige Geschwülste vorkommen, muß angenommen werden, daß auch andere Stoffe für die Wucherung glatter Muskelfasern in Frage kommen, die denen der pathologischen Ovarialtätigkeit ähnlich sind. So wären vielleicht auch die Fälle in der Literatur zu erklären, bei denen ein Weiterwachsen der Myome nach Eintritt in die Menopause konstatiert wurde. Jedenfalls ist damit noch kein Gegenbeweis gegen die Theorie von der Entstehung der Myome unter der Wirkung der pathologischen Ovarialtätigkeit erbracht. Wenn uns auch der Beweis durch experimentelle Er-

zeugung von Myomen bisher für die Entstehung der Myome durch hormonalen Einfluß fehlt, so sind doch enge Beziehungen zwischen Ovar und Uterus und damit den Myomen nicht zu bestreiten. Dem Wachstum der Myome liegt demnach eine allgemeine Disposition zugrunde, die in einer Beimischung von pathologischen Inkreten der Eierstöcke zum Blut zu suchen ist. Entfernt man die Ovarien, so wird diese Disposition beseitigt; die Wirkung der Ovarialinkrete wird ausgeschaltet. Die Ausschaltung der Ovarialfunktion kann durch drei verschiedene Faktoren erreicht werden. Einmal durch die physiologische Menopause, zum anderen durch operative Kastration und die Behandlung mit Röntgen- oder Radiumstrahlen. Von der Wirkungsweise der Röntgenstrahlen auf das Ovar soll nun hier weiter die Rede sein.

Die Therapie der Uterusmyome mit der Röntgenbestrahlung ist noch verhältnismäßig jung, was beinahe unwahrscheinlich klingen will. Es gibt wohl kaum einen Zweig der Medizin, der mit ungeahnter Schnelligkeit einen so erstaunlichen Höhepunkt erreichte, aber auch Umwälzungen größten Ausmaßes in der Gynäkologie mit sich brachte. Wenn bis zur Jahrhundertwende die operative Therapie die souveräne war, so sollte sie in der nun anbrechenden physikalischen Ära auf dem Gebiet der Frauenheilkunde doch stark zurückgedrängt werden. Wenige Jahre nach der Entdeckung Röntgens bestrahlte D e u t s c h in München zum ersten Mal 1902 ein Uterusmyom. Damit tat er den ersten Schritt in der gynäkologischen Röntgentherapie. Aus jener ersten Zeit sind jedoch wenig Erfolge der Bestrahlungsbehandlung veröffentlicht worden. Was einmal in der noch wenig ausgebauten Technik begründet sein mag, zum anderen aber in der bis dahin unklaren Vorstellung über die spezifische Wirkungsweise der Röntgenstrahlen zu suchen ist. Erst die 1903 erfolgten histologischen Untersuchungen von A l b e r s - S c h ö n b e r g an den Keimdrüsen männlicher Kaninchen wiesen der gynäkologischen Strahlentherapie die Richtung.

Unter Heilung der Uterusmyome verstehen wir im allgemeinen den Eintritt von temporärer oder dauernder Amenorrhöe, welche nach den klinischen Erfahrungen bei richtiger Röntgenbestrahlung fast immer erreicht wird. Daß mit Eintritt der Amenorrhöe alle subjektiven Symptome und allmählich auch der Tumor schwindet, steht heute außer Zweifel. Zur Diskussion stehen einmal die Fragen über die Häufigkeit der Rückbildung und andererseits über die Ursache der Heilung von Myomen nach Röntgenbestrahlung. Neben der Ursache der

Heilung interessieren im Rahmen dieser Arbeit in erster Linie die tierexperimentellen Grundlagen für die Röntgentherapie, soweit wir darunter die Vernichtung der ovariellen Funktion verstehen. Den ersten Schritt auf experimentellem Gebiet unternahm 1903 Albers-Schönberg selbst, um den Nachweis zu erbringen, daß bei männlichen Kaninchen und Meerschweinchen nach öfterer Bestrahlung der Bauchseite nach einer gewissen Latenz Azoospermie eintritt. Damit war die Grundlage für weitere Experimente geschaffen und das Interesse wandte sich nun den Veränderungen zu, die infolge der Bestrahlung an den weiblichen Keimdrüsen vor sich gehen. So fand Specht in eigenen Experimenten 12 Stunden nach der Bestrahlung zunächst keinerlei Veränderung des Eierstocks, hingegen konnte er 24 bis 72 Stunden nachher eine Degeneration der Primordialfollikel feststellen, während die Graaf'schen Follikel unverändert geblieben waren.

Halberstädter stellte Experimente an weiblichen Kaninchen an, um die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Ovarien von Säugetieren zu studieren. Er ging dabei so vor, daß die eine Seite der Versuchstiere mit Bleiplatten abgedeckt wurde und die andere Seite dann mit 6 bis 8 H (gemessen nach Holzknecht'scher Kapsel) eine halbe Stunde bestrahlt wurde. Nach einigen Tagen wiederholte er die Bestrahlung in derselben Weise und exstirpierte dann die Ovarien in verschieden großen Abständen. Er konnte makroskopisch eine deutliche Volumenverkleinerung der bestrahlten Ovarien wahrnehmen und mikroskopisch die konstante Abnahme der Zahl der Graaf'schen Follikel feststellen. Dasselbe Bild bot sich bei längerer Bestrahlung. Damit war an sich makroskopisch der Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Ovarien der Kaninchen erwiesen. Um den Einwand, es könne von Natur aus ein Größenunterschied der Ovarien bestanden haben, zu entkräften, nahm Halberstädter eine Autopsie in vivo kurz nach dem Bestrahlen vor und konstatierte, daß eine Veränderung in der Größe der Ovarien erst nach einer bestimmten Latenzzeit eintrat. Die mikroskopischen Untersuchungen ergaben bei den Primordialfollikeln meist keine Veränderung, nur bei den stärker bestrahlten Tieren war eine gewisse Verringerung ihrer Zahl nachweisbar. Bei den Corpora lutea war eine Wirkung nicht ersichtlich. Halberstädter kam daraufhin zu dem Schluß, daß kurze Zeit nach der Strahleneinwirkung schon Veränderungen am Ovar vom Tiere sichtbar sind und zwar bei Applikation geringer Strahlendosen; trotzdem war ein endgültiges Urteil nicht fällbar, da viele in der

Entwicklung befindliche Follikel nicht zur vollen Reife kommen und physiologischer Weise in atretische Follikel umgewandelt werden und nach längerer oder kürzerer Persistenz zugrundegehen. Während Halberstädter die Verkleinerung der Ovarien auf den Follikelschwund bezieht, vertritt Specht die Meinung, daß vor allen das interstitielle Eierstocksparenchym schwere Veränderungen bei den von ihm angestellten histologischen Untersuchungen an den von Halberstädter bestrahlten Kaninchenovarien ergeben habe. Er führt deshalb die Verkleinerung der Ovarien nach Bestrahlung auf den Schwund der interstitiellen Zellhaufen zurück. Seine eigenen Untersuchungen ergaben schon, wie wir hörten, nach 12—24 Stunden eine Verkleinerung der Follikelzellen als auch der interstitiellen Zellen. Damit waren schon zu Beginn dieser speziellen Experimente so schwerwiegende Meinungsverschiedenheiten zu Tage getreten, welche die große Zahl der nun folgenden Experimente verständlich machen.

Fast gleichzeitig mit Halberstädter hören wir von Bergonié, Tribondeau und Récamier (1906) über im wesentlichen gleiche Veränderungen an den Eierstöcken von Kaninchen, die sich durch Zugrundegehen der Primärfollikel und Degeneration der Graaf'schen Follikel bemerkbar machten. Im interstitiellen Gewebe ließen sich dagegen keine Strukturveränderungen nachweisen. In einer späteren Arbeit nahmen sie die Bestrahlung am laparotomierten Kaninchen auf die freigelegten Ovarien vor und fanden danach eine völlige Zerstörung sämtlicher Follikel.

Okinschitz bestrahlte mit einer harten Röhre auf 15 cm Entfernung die Unterbauchgegend bei 6 weißen Mäusen, 3 Meerschweinchen und 3 Kaninchen. Vor Beginn der Sitzung wurden alle Tiere nur eine Zeit lang, nach letzterer dauernd von Männchen isoliert gehalten. Alle Tiere wurden während eines Tages der Wirkung der Strahlen ausgesetzt und zwar wurden die weißen Mäuse in je 5 Sitzungen zu 5 Minuten und die Meerschweinchen in je 10 Sitzungen zu 5 Minuten bestrahlt. Die Kaninchen bestrahlte man in 9 Sitzungen zu je 5 Minuten und 6 zu je 10 Minuten, die letzteren immer mit einer Pause von 2 Minuten nach den ersten 5 Minuten. Okinschitz berichtet, daß 3 der weißen Mäuse die Sitzung schlecht vertrugen und 3—7 Tage nach derselben eingingen. Alle übrigen Tiere vertrugen die Bestrahlung ohne sichtbare Folgen. 2 Wochen nach der letzten Bestrahlung unternahm Okinschitz den weiteren Versuch und setzte Mäuse und Meerschweinchen zu Männchen. Es zeigte

sich, daß alle 3 Mäuse wiederholt schwanger wurden, jedoch die Nachkommenschaft, die sie brachten, war nicht lebensfähig; sie ging im Laufe der ersten beiden Wochen zugrunde. Die 3 Meerschweinchen bekamen im Laufe der 3. Woche alle paralytische Erscheinungen an den hinteren Extremitäten und gingen alle ein. Bei den Kaninchen wurde die Paarung einen Monat nach der letzten Sitzung vollzogen, es wurde keines schwanger, trotz sonstigem bestem Wohlbefinden; nach einem weiteren Monat stellte Okinschitz bei der mikroskopischen Untersuchung der Eierstöcke den Schwund der Follikel fest. Wo sie vereinzelt noch zu finden waren, ließen sie degenerative Veränderungen erkennen. Okinschitz stimmt mit den übrigen Autoren überein, wenn er aus seinen Experimenten den Schluß zieht, daß die Röntgenbestrahlung der Ovarien bei den Tieren Sterilität erzeugt und atrophisch-degenerative Veränderungen in den Eierstöcken nach sich zieht. Seine Experimente sind mehr auf den biologischen Nachweis, als auf den mikroskopischen abgestimmt.

In ähnlicher Weise wie Okinschitz gingen O. Fellner und F. Neumann an die Lösung dieser Probleme heran. Sie legten sich nach Erscheinen der Halberstädterschen Arbeit die Frage vor, ob man nicht durch die, durch Röntgenstrahlen hervorgerufene Degeneration des Follikelapparates gewisse wichtige Fragen entscheiden könne und die experimentellen Ergebnisse bei Tieren nicht fruchtbringend in der Therapie bei Menschen verwerten könne. Einmal wollten sie die Wirkung einer Degeneration der Ovarien auf bestehende Gravidität prüfen — diese Frage ist hier weniger von Interesse —, zum anderen interessierte sie außer den mikroskopischen Einzelheiten vor allem, ob bei entsprechend geringer Dosierung sich nach gewisser Zeit die normale Funktion der Ovarien wieder einstellt.

Bestrahlt wurden die Ovarien von 15 Kaninchen und zwar in 3 Fällen einseitig, sonst beiderseitig. Die Fokaldistanz betrug 12 cm, verwandt wurden mittelweiche Müllerröhren, mit denen zweimal je eine halbe Stunde bestrahlt wurde. 5—7 Holzknecht-Einheiten erzielte man pro Sitzung. Diese Daten seien der Vollständigkeit halber angegeben, obwohl sie praktisch keinen exakten Schluß auf die tatsächlich applizierte Dosis erlauben. Sowohl das Röhrenmaterial der damaligen Zeit, als auch die Meßmethoden der Röntgenstrahlen, die ja noch heute gewisse Schwierigkeiten bieten, verbieten das. Aus diesem Grunde haben manche Autoren wohl auch auf diese Angaben verzichtet.

Jedes Ovarium wurde von der Flanke aus bestrahlt, während das andere und der Uterus mit Bleiplatten abgedeckt wurden.

Bestrahlt wurde am 8. Tag nach wirksamem Sprung. Die Ovarien, die in der 3. Woche der angeblichen Trächtigkeit exstirpiert worden waren, zeigten das Bild ausgesprochener Degeneration. Ureier und Primordialfollikel waren nur spärlich und dann nur degeneriert aufzufinden. Die Luteinzellen waren etwas kleiner als gewöhnlich und traten an Zahl zurück, was bei der Variabilität dieser Gebilde nicht sicher einer Strahlenwirkung zugeschrieben werden kann. Dagegen berichten Fellner und Neumann über Corpora lutea, deren Zellen etwas größer aber nur schwach oder garnicht färbbar waren. Dies konnte neben dem Zerfall der Zellkerne als Zeichen ausgesprochener Degeneration bewertet werden. „Aber auch in den anscheinend gut erhaltenen Luteinkörpern sieht man eine, häufig mehrere kollodiale Massen, die zumeist nicht zentral gelegen sind, die sich von den Resten der Eier in atretischen Follikeln, mit welchen sie entfernte Ähnlichkeit haben, wohl unterscheiden." Diese Befunde stimmen mit denen von Ancel, Villemin und anderen überein, die nach intensiver Bestrahlung schwere Schädigungen am Corpus luteum gesehen zu haben angeben; während Reifferscheid, Schinz und andere, wie wir noch sehen werden, 8—14 Tage nach Bestrahlung an den Corpora lutea nichts Pathologisches finden konnten. Auch Specht will die beschriebenen Veränderungen nicht im Zusammenhang mit den Röntgenstrahlen gebracht wissen, da das Corpus luteum je nach seinem Alter ein sehr verschiedenes mikroskopisches Bild liefert. Man wird eine Einwirkung der Strahlen daher mit Sicherheit nicht beweisen können. Die später herausgenommenen Ovarien zeigten Hohlräume, die mit frischem oder älterem Blut gefüllt waren, und von verdichtetem Bindegewebe umgeben wurden; vollständig fehlte das Granulosaepithel. Fellner und Neumann fassen das Ergebnis ihrer Experimente dahin zusammen, daß infolge Röntgenbestrahlung „eine Degeneration sowohl des eireifenden als auch des sekretorischen Parenchyms des Ovariums eintreten," wobei die Frage einer Wiederherstellung der eireifenden Funktion offengelassen wird. — Roulier wies ebenfalls bei Kaninchen schwere Zerstörungen nach, während er bei Hündinnen trotz großer Röntgendosen, die schwere Hautverbrennungen gesetzt hatten, an denen die Tiere sogar zugrunde gingen, die Ovarien völlig intakt fand. Seine Schlußfolgerung, die Ovarien lägen zu weit entfernt, um durch die Röntgenstrahlen beeinflußt zu werden, mußten durch die folgenden Versuche von Reifferscheid aufgegeben werden. Aber gerade durch dies negative Ergebnis gab er den ent-

scheidenden Anstoß zu weiteren Experimenten, die vor allem von Reifferscheid durchgeführt wurden. Denn das Ergebnis von Roulier ließ eine therapeutische Anwendung der Röntgenbestrahlung menschlicher Ovarien ja unmöglich erscheinen.

Nach den Arbeiten von Halberstädter und Specht am Kaninchen, von Fellner und Neumann, Roulier und Okinschitz, die alle degenerativen Veränderungen an den Follikeln und teilweise auch am Stroma des Ovariums des Kaninchens beobachteten, jedoch weniger über Einzelheiten berichteten, wurde Reifferscheid durch den Mißerfolg Rouliers und Burckhardts, der bei weißen Mäusen nach Bestrahlung keine Veränderungen nachweisen konnte, zu erneuten experimentellen Untersuchungen angeregt. Außerdem fehlten bis dahin Untersuchungen an höheren Säugetieren und am Menschen noch völlig. Hierüber gab als erster Reifferscheidt durch seine Untersuchungen am Menschen und Affen Aufschluß. Bei diesen Versuchen kamen nur Dosen zur Anwendung, wie sie in der Strahlentherapie beim Menschen noch verwendet werden.

Zunächst sei einiges über die Ergebnisse der Bestrahlung von mehreren Mäusen gesagt. Reifferscheid bestrahlte sie an zwei aufeinander folgenden Tagen mit hohen Dosen (30 X). Die Tiere gingen am Tage darauf oder nach mehreren Tagen zugrunde. Bei der Sektion ergaben sich ungeheuere Zerstörungen des Ovarialgewebes. Von den Follikeln war weder das Follikelepithel noch die Eizelle zu sehen. Anstelle des Follikels fand sich manchmal eine hyaline Scholle. Soweit noch Follikelzellen gefunden wurden, erschienen sie aufgetrieben mit geschrumpftem Kern, blaß und zum Teil völlig zerstört, die Zellgrenzen waren undeutlich. Nur selten war noch das Keimbläschen in einem Follikel zu finden, aber ohne scharfe Begrenzung und mit nur schwach gefärbtem Kern. Auch in diesen Fällen sind die Follikelzellen zugrunde gegangen. Sogar die Stromazellen wiesen sichtliche Veränderungen degenerativer Art auf. Teils waren nur schwach gefärbte Kerne zu erkennen, teils war das Gewebe völlig zugrunde gegangen. Um die allmähliche Entstehung der Veränderungen studieren zu können, bestrahlte Reifferscheid eine zweite Serie von 10 Mäusen mit zwei Erythemdosen in einer Sitzung. Bei diesen schwächeren Dosen blieben die Tiere alle am Leben. Er tötete die Tiere nach und nach im Abstand von 24 Stunden. Schon nach 18 Stunden fand er jedoch auffallende Degenerationserscheinungen in allen Stadien

am Follikelepithel des Ovars. Die Kerne waren pyknotisch, das Plasma kaum oder nicht gefärbt. Wie auch in den ersten Versuchen waren anstelle der Follikel oft nur hyaline Schollen oder Haufen von Kerntrümmern zu sehen. Die Eizellen selbst wiesen neben fädiger Gerinnung eine sichtliche Schrumpfung auf. Eibläschen und Keimfleck waren, wenn auch schlecht färbbar, so doch erhalten.

Die später getöteten Tiere wiesen noch stärkere Degeneration des Ovarialgewebes auf. Am größten waren die Veränderungen in der Umgebung der Eizellen. In den Primärfollikeln waren überhaupt keine Eizellen mehr zu erkennen, nur fädiges Gerinnsel und hyaline Schollen zeugten von ihrem einstigen Vorhandensein. Das Stroma bot das schon bei der ersten Serie geschilderte Bild. Interessant ist, daß an den Corpora lutea keine Veränderungen im Sinne einer Degeneration nachzuweisen waren. Diese Befunde zeigen eindeutige und charakteristische Degenerationserscheinungen am Ovar der Maus nach Röntgenbestrahlung. Es galt nun, diese Ergebnisse auch bei den höheren Säugern zu erzielen. Denn zunächst war man in keiner Weise berechtigt, die bei Mäusen und Kaninchen erhaltenen Ergebnisse auf größere Säugetiere auszudehnen, zumal Roulier bei seinem Experiment mit Hündinnen zu einem recht negativen Resultat gelangt war. Reifferscheid benutzte zu diesem Experiment einen ausgewachsenen Affen, der mit drei Erythemdosen bestrahlt wurde, nachdem man die linke Körperhälfte abgedeckt hatte, um ein Vergleichspräparat zu dem bestrahlten Ovarium zu erhalten. Es war mit einem restlosen Erfolg dieser Methode nicht zu rechnen, da die Ovarien nur zwei cm auseinanderliegen. Trotzdem waren, als man das Tier nach 6 Tagen tötete, schon auffallende Größendifferenzen an den beiden Ovarien erkennbar. Das bestrahlte Ovarium war ein Drittel kleiner. Ebenso ließen die mikroskopischen Untersuchungen eine erheblich stärkere Degeneration am bestrahlten Präparat erkennen. Aus erwähnten Gründen waren diese am geschützten Ovarium in geringem Grade auch festzustellen. Neben gut erhaltenen Partien fand man einen deutlichen Schwund der Follikelepithelien und fädige Gerinnung der Eizellen. Auf der bestrahlten Seite waren alle Stadien des Zerfalls an den Follikeln zu finden bis zum völligen Schwund der Kerne. Nur in den größeren Follikeln fand man die Eizelle noch gut erhalten. Im übrigen konnten beim Affen dieselben Veränderungen nachgewiesen werden wie bei der Maus. Hervorzuheben ist die starke Wirkung auf die Primordialfollikel, in denen die Eizelle eher degenerierte

als das Follikelepithel. Weiterhin wurde eine zweijährige ausgewachsene Foxterrierhündin mit 6—7 X und ein großer ausgewachsener Schäferhund mit 8 X bestrahlt. Schon nach diesen verhältnismäßig geringen Dosen waren die Veränderungen, wie sie beim Affen in Erscheinung traten, unverkennbar.

Die von Reifferscheid beschriebenen Frühveränderungen nach Ovarialbestrahlung gaben W. Müller den Anlaß, diese im eigenen Experiment zu prüfen, ganz besonders deshalb, da nach Arbeiten von Heineke dieser Bericht überraschend war. Heineke hatte nachgewiesen, daß allein die Lymphozyten mit einem Frühzerfall auf Bestrahlung reagieren, und daß dieser Eigenschaft kein Gegenstück bei einer anderen Zellgruppe an die Seite zu stellen wäre. Die Lymphozytenkerne zerfallen schon nach einer Stunde ganz plötzlich in Trümmer. Der Höhepunkt des Zerfalls wurde nach 3—6 Stunden gesehen, während die Zellen der Haut, des Hodens, des Knochenmarks erst nach einer Latenzzeit von einigen Tagen nach der Bestrahlung Zeichen der Degeneration und der Schrumpfung erkennen ließen. So fand man auch bisher an den Follikelzellen eine sehr langsam fortschreitende Veränderung.

W. Müller prüfte an einer Reihe von Meerschweinchen, Kaninchen und Mäusen, deren Ovarien teils direkt, teils durch die Bauchdecken hindurch mit Röntgenstrahlen behandelt worden waren, nach, ob sich Frühveränderungen an den Ovarien nachweisen lassen. Er fand, wie er angenommen hatte, nur ganz langsam beginnende charakteristische Strahlenveränderungen in Form von Kernzerfall und Pyknose, die erst nach längerer Zeit histologisch erkennbar waren. Die Kontrolluntersuchungen an nicht bestrahlten Ovarien ergaben aber mit solcher Regelmäßigkeit Zerfallserscheinungen an den Follikelzellen, daß er diese Veränderungen nicht als pathologisch werten wollte. Am ausgeprägtesten zeigten diese Erscheinungen die Meerschweinchen, aber auch bei den Mäusen waren zwischen guterhaltenen Zellen oft eine beträchtliche Anzahl Kerntrümmer zu beobachten. Weniger reichlich ließen sich zerfallene und pyknotische Kerne bei Kaninchen auffinden. Müller meint deshalb, daß die von Reifferscheid als Frühveränderungen beschriebenen Bilder demnach als normal betrachtet werden müssen, während an den Spätschäden und am Endausgang des Prozesses nach Röntgenbestrahlung gar kein Zweifel bestehen könne.

Durch die Bedenken von W. Müller veranlaßt, stellte Reifferscheid 1923 nochmals Untersuchungen an Mäusen an, nachdem er ausdrücklich darauf hingewiesen hatte, daß die

bei seinen ersten Experimenten erfolgten Kontrolluntersuchungen ebenfalls atretische Follikel und Degenerationserscheinungen aufgewiesen hätten, jedoch bei weitem nicht in dem Umfange, als bei der Strahleneinwirkung. Diese Experimente sind besonders auch deshalb von Bedeutung, als sie mit wesentlich exakteren Dosierungen durchgeführt werden konnten. Denn seit seinen ersten Untersuchungen waren die Kenntnisse über die Anwendung der Röntgenstrahlen beträchtlich erweitert worden. Reifferscheid ging diesmal so vor, daß er unter einer Wasserschicht von 10 cm mit dem Symmetrieapparat und einer geeichten SH-SRöhre, mit 0,5 mm Zinkfilter, 23 cm Fokus Wasserkastenabstand jedesmal 2 Mäuse bestrahlte. In einigen Versuchen wurde die Kastrationsdosis, in anderen die Sarkom- bzw. die Karzinomdosis verabreicht. Es wurden dann einige Tiere nach 3 Stunden, andere nach tage- und wochenlanger Beobachtung getötet, die Ovarien sofort entnommen, fixiert, geschnitten und gefärbt. „Das führte zu dem bemerkenswerten Ergebnis, daß es lediglich von der Höhe der Strahlendosis abhängt, ob ausgedehnte Strahlenwirkungen schon nach 3 Stunden sichtbar werden oder nicht." Die früheren Befunde Reifferscheids und aller anderen Autoren, die seine Ansicht teilten, konnten nur wiederum bestätigt werden. Nach der Kastrationsdosis fanden sich nur in einzelnen Fällen Pyknose der Follikelepithelien, die nur stellenweise im Ovar zu sehen waren, dagegen bewiesen die Zerstörungen sämtlicher Follikel der erst nach Wochen getöteten Tiere, daß diese Dosis dafür völlig ausreichend war. Nach Verabreichung einer höheren Dosis, der Karzinomdosis, zeigte das Ovarium ausgedehnte Pyknosen der Follikelepithelien und Degeneration der Eizellen. Derartige Veränderungen sind an unbestrahlten Ovarien nie nachzuweisen, wenigstens nie in dem Ausmaß und mit dieser Regelmäßigkeit. Somit war die Ansicht von Heineke bzw. W. Müller, die charakteristische Reaktion der Lymphozyten auf Röntgenstrahlen habe zeitlich und qualitativ kein Gegenstück, widerlegt. Die Epithelien des Ovars reagieren in gleicher Weise. Die Erklärung für die verschiedenen Ergebnisse liegt in der Höhe der verabreichten Dosis begründet.

Nach den bisher erwähnten Versuchen wurde der Graaf'sche Follikel als am strahlensensibelsten festgestellt — nur Reifferscheid machte eine Ausnahme —. Das Follikelepithel fiel der Degeneration anheim, der Follikel schwand, nur die Primärfollikel boten mehr Widerstand. Pathologische Veränderungen am Stroma ovarii sah man nur nach sehr intensiver Bestrahlung.

Wie sich das Corpus luteum verhält, war noch nicht eindeutig geklärt. Im allgemeinen konnten an ihm nach Bestrahlung keine Veränderungen festgestellt werden. Auch Driesen sah nach sehr intensiver Bestrahlung in 6 Fällen schwangerer Kaninchen, die er zur Erforschung der biologischen Strahlenwirkung für besonders geeignet hielt, keine Veränderung am Corpus luteum.

Driesen stellte weiterhin Versuche an jungen, kaum geborenen und unerwachsenen Kaninchen an. Er gibt eine ausführliche Schilderung seiner Versuche.

Versuch A. Ein neugeborenes, 7 Tage altes Kaninchen wurde mehrere Tage hintereinander bestrahlt, insgesamt 2 Stunden, Dosis 50 H. Das Tier entwickelte sich mangelhaft, blieb klein, wog nach 5 Monaten 2000 g, ein ebenso altes Kontrolltier 3000 g. Mit 9 Monaten sah das Tier zwar klein und grazil aus, war aber gesund. Libido sexualis fehlte. Bei der Sektion suchte man vergebens die Geschlechtsdrüsen. Der erste Eindruck war, man habe es mit einem männlichen Tier zu tun, weil die Uterushörner dermaßen atropisch waren, daß sie nur mühsam präpariert werden konnten.

Versuch B. Derselbe Versuch wie A, nur war das Tier etwas älter, 6 Wochen. Es gelang auch hier, das Ovarium mit einer Dosis von 75 H gänzlich zu vernichten. Starke Atrophie der Uterushörner.

Versuch C. Versuch A wurde wiederholt nur mit der Hälfte der Dosis, 24 H, Das Tier vertrug die Bestrahlung außerordentlich gut, es wurde dick und wog im Alter von 8 Monaten 4000 g. Libido sexualis war nicht vorhanden. Autopsie: Uterushörner atrophisch. Durchmesser 4 mm. Ovaria klein, links $5 \times 3 \times 2$ mm; rechts $11 \times 4 \times 3$ mm. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich die Geschlechtsdrüse ganz und gar verfettet, nur einige kleine Cysten erinnerten an den früheren Bau des Ovariums.

Versuch D. Etwa dieselbe Dosis (27 H) wurde angewandt bei einem jungen Tier von 3 Monaten, es wurde in 4 Sitzungen insgesamt $1^1/_4$ Stunde bestrahlt. Dieses Tier wurde nicht steril, 9 Monate alt wurde es schwanger und bei der Autopsie am 8. Schwangerschaftstage zeigten sich die Ovaria mit guterhaltenen und entwickelten Corpora lutea. Die Entwicklung des Embryos und der Decidua war gehemmt, denn im mikroskopischen Bild entsprach die Mucosa uteri nicht dem Stadium des 8. Tages, sondern dem des 5. Die frühere Bestrahlung hatte also die Vitalität und Wachstumskraft des befruchteten Eies gehemmt.

Driesen folgerte aus den Versuchen, die unreifen Eierstöcke junger Kaninchen werden durch Röntgenstrahlen stark geschädigt, sie verkleinern sich und schrumpfen. Es ist weiter möglich, durch starke Bestrahlung das Ovarium des neugeborenen Kaninchens gänzlich zu vernichten. Hand in Hand damit geht eine erhebliche Uterusatrophie. Der Endeffekt ist asexuelles Benehmen und Sterilität. War die Bestrahlung weniger intensiv, so kann doch Sterilität mit allgemeiner Verfettung der Ovarien als Erfolg eintreten, wenn die Bestrahlung gleich nach der Geburt erfolgt. Je älter das unreife Ovar, desto widerstandsfähiger ist es den Strahlen gegenüber. Die Röntgenstrahlen wirken also in erster Linie am meisten auf junge Zellen vernichtend; sie hemmen die Entwicklung wachsenden Gewebes. Je jünger die Zelle, desto größer ist die Einfluß der Bestrahlung. So fand das bekannte Gesetz von Bergonié und Tribondeau auch bei diesen Versuchen vollkommene Bestätigung.

Sehr ausgedehnte experimentelle Arbeiten jedoch hauptsächlich mit Radium und Mesothorium stammen von Eymer. Um sich ein genaues Bild über die tatsächlich durch Strahlen hervorgerufenen Veränderungen machen zu können, sah er zunächst 34 Schnitte normaler Ovarien von 20 verschiedenen Meerschweinchen durch. Dabei ergaben sich recht verschiedene Werte. Primärfollikel fanden sich in einem Schnitt 13, in einem anderen nur einer. Eizellen mit zwei- bis dreischichtigem Epithel wurden meistens 4—6, manchmal 8 gefunden. Die Zahl der größeren Sekundärfollikel war sehr schwankend. Sprungreife Follikel fanden sich in geringer Zahl, manchmal 1, 2 und mitunter keiner. Es erscheint nach dieser Feststellung ratsam, mit der Bewertung von Zahlenangaben über die verschiedenen Follikelkategorien in mikroskopischen Schnitten nach stattgefundener Bestrahlung sehr vorsichtig zu sein.

Mit Röntgenstrahlen experimentierte Eymer nur in einem Falle. Er entfernte dabei vor der Bestrahlung zur Kontrolle ein Ovar durch Laparotomie, um jegliche Streustrahlung bei Abdeckung auszuschließen. Bestrahlt wurde mit 3—4 Millampère eine Stunde lang unter Verwendung eines Aluminiumfilters von 3 mm Dicke bei einem Fokusabstand von 15 cm. Die Hautdosis betrug 60 X, die unter dem Meerschweinchen gemessene Dosis 22 X. Einen Monat nach Bestrahlung tötete man das Tier. Das bestrahlte Ovarium war kleiner als das unbestrahlte. Das histologische Bild zeigte intaktes Keimepithel; die Primärfollikel waren unverändert geblieben. Auch die mittleren Follikel mit eben beginnender Liquorbildung erwiesen sich noch als unver-

ändert, umgeben von normalen Thecaschichten. Die Eizelle der größeren Follikel dagegen war zerfallen. Sie sah getrübt, schollig und entrundet aus. Die Granulosazellen zeigten Nekrose, die Kerne waren pyknotisch zerfallen, während die Thecaschicht gut erhalten blieb. Eymer wies nach diesem Versuch und denjenigen mit Radium auf die Tatsache hin, die er bei Bestrahlung von Tieren regelmäßig feststellte, daß nämlich die jüngeren Follikel auch durch starke Röntgenstrahlen-Intensität verhältnismäßig spät angegriffen werden. Diese Feststellung deckt sich mit der Zaretzkys, der als erster am Kaninchen nachwies, daß die reifen und reifenden Follikel am empfindlichsten seien. Über seine Versuche wird noch in anderem Zusammenhang gesprochen werden.

Es sei hier auf 4 Fälle, die Isematsu-Tuskahara mit 34,12 % HED bestrahlte und bedeutende Verminderung der Follikel bemerkte, hingewiesen. Reifende oder reife Graaf'sche Follikel fehlten ganz, während jüngere mehrere zu sehen waren. Die Primitivfollikel waren an Zahl gegenüber denen der Kontrolltiere etwas vermindert, doch schienen sie ziemlich strahlenresistent. Gut ausgebildete Corpora lutea bestätigten die bisher bei ihnen festgestellte Resistenz. In 2 Fällen war die interstitielle Drüse sehr gut entwickelt und eher größer als die der Kontrollovarien.

Während bisher die Rede von der Schädigung der Zellen im allgemeinen war, so beschäftigte sich Nürnberger in sehr exakter Weise mit dem Kernzerfall nach Bestrahlung. Er benutzte dazu die weiße Maus und bestrahlte deren Ovarien. Durch mannigfache Variierung der Experimente gelang es Nürnberger, einen genauen Überblick in die verschiedenen Phasen der Kerndegeneration unter dem Einfluß der Strahlen zu gewinnen. Das Kernkörperchen zeigte die ersten morphologisch nachweisbaren Veränderungen der Zelle, in dem es seinen azidophilen Charakter verlor und sich nun mit basischen Farbstoffen färben ließ. Kurze Zeit später wies der normalerweise farblose Kernsaft die Chromatinfärbung auf. Nürnberger führte dies auf den Übertritt chromatischer Substanzen zurück. Schließlich schwand die feine Struktur des Kernes ganz; er stellte ein kugeliges, homogen gefärbtes, gegen die Umgebung noch scharf abgrenzbares Gebilde dar. Im weiteren Verlauf zerfiel der Kern in größere und kleinere Chromatinkugeln, ähnlich dem Zerfall der Quecksilberkugeln. Die Chromatinkugeln verloren ihre Affinität zu Kernfarbstoffen. Dieser Vorgang unter dem Einfluß der Strahlen unterscheidet sich von dem als Karyo-

rhexis bezeichneten Kernzerfall, wie er in nekrobiotischem Gewebe vorgefunden wird. Dort findet man regelmäßig Kerntrümmer und -schollen. Nürnberger bezeichnete „diese morphologisch und physikalisch wohl charakterisierte Form des Kernzerfalls" als globuläre Kern- und Chromatindegenerationen. Zum Teil kann auch der physiologische Kerntod unter diesem morphologischen Bilde vor sich gehen; trotzdem will Nürnberger den globulären Kernzerfall als strahlenspezifisch angesprochen wissen und zwar in quantitativer Hinsicht. Es hat sich also aus diesen Versuchen eine biologisch interessante Eigentümlichkeit der Keimdrüsen der verschiedenen Tiere ergeben, daß ihre spezifischen Zellen durch Röntgenstrahlen geschädigt werden. Die Parenchymzellen des Hodens und der Ovarien degenerieren und gehen zugrunde nach Strahlendosen, die auf andere Gewebe noch keine nachweisbare Wirkung ausüben. Haben die Röntgenstrahlen auf die Keimdrüsen des Menschen nun dieselbe Wirkung? Obwohl ohne weiteres von diesen Tierversuchen auf den Menschen nicht geschlossen werden kann, ist man doch zu der Annahme berechtigt, die nämlichen Bilder durch Strahleneinwirkung zu erhalten.

Der erste Bericht 1907 von Vera Rosen über ein von Rossier bestrahltes menschliches Ovarium war allerdings recht negativ. Es ließ sich in dem bestrahlten Ovarium eine Verminderung der Primärfollikel gegenüber dem der nicht bestrahlten Seite bemerken, ohne daß irgendwelche Strukturveränderungen hätten nachgewiesen werden können. So blieb es ebenfalls Reifferscheid vorbehalten, die ersten Untersuchungen über den Erfolg der Röntgenstrahlen am menschlichen Ovarium zu veröffentlichen, und somit die wichtige Frage, ob nachweisbare Veränderungen auftreten, zu beantworten. Die bis dahin schon bekannten klinischen Erfolge mit Röntgenstrahlen in der Gynäkologie ließen solche als wahrscheinlich erscheinen. Reifferscheid berichtete zusammenfassend über 7 Fälle. Es handelt sich um Frauen im Alter von 35—52 Jahren. Die Röntgendosen betrugen $^1/_2$—3 Erythemdosen. Übereinstimmend mit dem Affenexperiment ist der Befund an den Primordialfollikeln, die alle degeneriert waren — was sehr verwundert, da fast alle anderen Autoren von der geringen Strahlensensibilität dieser Follikel sprechen —. Während das Follikelepithel der größeren Follikel noch teilweise gut erhalten war, war die Färbbarkeit eine recht blasse. Die Eizelle erwies sich als geschrumpft, das Keimbläschen war manchmal noch erkennbar, meist aber sah man nur noch eine hyaline Scholle am Rande der

Follikel. Die Zellen dieser größeren Follikel erschienen blasig aufgetrieben, die Kerne geschrumpft oder zerfallen. Bei den selten zu findenden Graaf'schen Follikeln war das Epithel einigermaßen erhalten, aber die freischwimmende Eizelle weist Veränderungen auf oder sie ist hyalin entartet. Unter den 7 Fällen hatte Reifferscheid Gelegenheit, das Ovarium einer 37 jährigen Frau zu untersuchen, bei der wegen Phtise der künstliche Abort eingeleitet werden mußte. Sie war mit $1^1/_4$ Erythemdosen in 7 Sitzungen bestrahlt worden und mußte 18 Tage nach der letzten Bestrahlung einer Tuben- und Ovarexstirpation unterzogen werden. Der Befund ergab eine Zerstörung sämtlicher Follikel. Auch die Follikelwand war stark verändert. Es zeigten sich nach innen sklerotische Zonen und völliger Schwund der inneren Zellschicht. Nur ein einziger reifender Follikel wurde gefunden. Außer den Veränderungen an den Follikelepithelien und Eizellen ließen sich bei den untersuchten Ovarien kleine und große Blutungen nachweisen; auch hier besteht eine deutliche Parallele zu den Ergebnissen bei den bestrahlten Hunden, Mäusen und Kaninchen, sodaß diese Veränderungen nur auf die Strahlenschädigung zurückführbar sind. So gewann Reifferscheid eine histologische Grundlage zu den auch damals schon häufigen Erfolgen durch Röntgenbestrahlung bei Myomerkrankungen. Die Entgegnung, daß man schon unter physiologischen Umständen atretische Follikel fände, kann mit Recht zurückgewiesen werden, da Ausmaß und Form der Schädigung nur nach Bestrahlung so charakteristisch zu sehen sind. Die durch Reifferscheids Untersuchungen festgestellte Tatsache der spezifischen Schädigung auch der menschlichen Ovarien fanden durch eine Reihe Untersuchungen anderer Autoren im wesentlichen Bestätigung. Manfred Fränkel berichtet über die beiden Ovarien einer Frau, von denen das eine bestrahlt, das andere vor den Strahlen geschützt worden war. Das unbestrahlte Ovarium zeigte Graaf'sche Follikel und eine große Zahl von Primärfollikeln, der andere Eierstock ergab nur einige wenige in der Randzone befindliche Follikel, daneben ein stark obliteriertes und bindegewebig entartetes Gewebe ohne Follikel. Außerdem konstatierte Fränkel noch auffallend viele dilatierte Gefäße, deren Wandungen an einigen Stellen hyaline Veränderungen aufwiesen.

R. Meyer untersuchte in 6 Fällen aus verschiedenen Kliniken die Ovarien und beschrieb die bekannten Veränderungen: Wenige Follikel, degenerierte Eizellen, in 2 Fällen gut erhaltene Thecaluteinzellen und Follikelepithelräume. Meyer

will den Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Ovarien nicht bestreiten, aber er glaubt auch vor Überschätzung warnen zu müssen, da Frauen in der Mitte der 40 er Jahre, besonders bei myomatösen Uteri, chronisch entzündete und sklerotisierte Ovarien haben und bei ihnen sehr wenige Eizellen gefunden werden. „Wenn ich trotzdem die genannten anatomischen Veränderungen der Röntgenbestrahlung zur Last lege, so geschieht es wegen der Regelmäßigkeit der Befunde."

Nach diesem keineswegs abschließenden Urteil von R. Meyer mögen die Untersuchungsresultate 6 weiterer Fälle, die W. Schugt publizierte, angeführt werden. Die zur Strahlenbehandlung gelangten Patientinnen befanden sich im Alter von 35—38 Jahren, nur 2 hatten das 39. Jahr überschritten. Die Bestrahlungsdosen betrugen 56—42 e. In allen Fällen fiel die starke Verkleinerung der Ovarien auf; der mikroskopische Befund lieferte keine Primordialeier und keine reifenden Follikel. Corpora lutea fehlten bis auf einen Fall, wo man ein frisches Corpus luteum sah und zwar nach einjähriger Amenorrhoe. Die Gefäße waren meist sklerotisch.

Sehr ausführlich schildert Haendly seine mikroskopischen Befunde menschlicher Ovarien. Er fand die Rindenschicht im allgemeinen in ihrer Breite vermindert, von reifen und reifenden Follikeln war nicht mehr zu entdecken. Die verabfolgte Strahlendosis erreichte in den einzelnen Fällen so hohe Werte und die Behandlungszeit eine so lange Dauer, daß sämtliche Follikel völlig geschwunden waren, als die Fälle zur mikroskopischen Untersuchung kamen. Dagegen waren in einzelnen Fällen Primordialfollikel-Reste erhalten geblieben. Bei allen noch vorhandenen Primordialfollikeln fanden sich aber Veränderungen, die in einer Schrumpfung und Atrophie der Follikelepithelien bestanden. „Es restiert schließlich eine endothelartige Lage von Zellen, die bei weitergehenden Veränderungen an der Eizelle abgestoßen wird und als eine zusammenhängende Lage von Zellen mehr oder weniger gefaltet in dem Follikelhohlraum liegt. Schließlich gehen diese Zellen vollständig zugrunde und vom Rande her findet eine Einwanderung neugebildeten Gewebes statt, durch welches entstandene Defekte ausgefüllt werden." Während sich an dem Follikelepithel diese Veränderungen bemerkbar machten, vollzogen sich an der Eizelle regressive Vorgänge, die zum Teil mit den Veränderungen am Follikelepithel parallel laufen, zum Teil aber ihnen auch vorausgehen. An der Eizelle sah Haendly eine Schrumpfung des Zelleibes und eine körnige Trübung des Proto-

plasmas. Die Zelle zeigte bei diesen Schrumpfungsvorgängen Formveränderungen und verlor ihre runde Gestalt. Der Rand war unregelmäßig und schien wie „angefressen". Im Kern bildeten sich Vakuolen. Schließlich resultierte eine sich wenig färbbare, amorphe Masse, die einen Primärfollikel kaum mehr vermuten ließ. Nur die vorhandenen Übergangsbilder deuteten auf den ehemaligen Primärfollikel hin. Vereinzelt traten kleinere Follikelcysten auf. Schließlich sei noch erwähnt, daß E y m e r die Ovarien 7 röntgenbestrahlter Frauen genau untersuchte. Die betreffenden Patientinnen hatten 35—160 X erhalten und waren teils unmittelbar nach der Bestrahlung, teils bis zu $1^1/_2$ Jahren später aus irgendwelchen Gründen zur Operation gekommen. Je nach der angewandten Dosis und der seit der Bestrahlung verstrichenen Zeit sah E y m e r alle Übergänge von anscheinender Intaktheit bis zur vollkommenen Atrophie. Die an den tierischen und menschlichen Keimdrüsen auftretenden Veränderungen sind demnach umso ausgedehnter, je höher die applizierte Dosis war. Überschreitet diese einen gewissen Wert, so kommt es zur völligen Atrophie des Ovariums in kürzester Zeit.

Wie diese Untersuchungen ergaben, haben die Röntgenstrahlen auf den Follikelapparat beim Menschen wie beim Tier die gleiche Wirkung. Eine solche Zerstörung des gesamten Follikelsystems in den Ovarien hat die künstliche Klimax zur Folge, von der bekannt ist, daß sie eine Schrumpfung des gesamten Genitalsystems der Frau bewirkt und gleichzeitig auf das Wachstum der Uterusmyome hemmend wirkt und deren Rückbildung einleitet. Über die Hypothesen, ob sich dabei eine Verminderung der Blutzufuhr ergibt, oder es sich um den Wegfall der menstruationsfördernden Hormone eines abnorm funktionierenden Ovars handelt, wurde schon eingangs besprochen. Wir wissen nur erfahrungsgemäß sicher, daß einer funktionellen Verödung der Ovarien durch Röntgenstrahlen eine dem Klimakterium entsprechende Atrophie der Myome folgt. Als unmittelbares Zeichen der Ausschaltung der Ovarialfunktion durch Röntgenstrahlen sehen wir die Amenorrhöe an.

Bisher blieb ein sehr umstrittener Bestandteil der Keimdrüsen unerwähnt, die interstitielle Drüse, deren innere Sekretion heute als sicher vorhanden gilt. Die Frage, ob sie bei Bestrahlung eine Vergrößerung erfährt und somit, wie oft angenommen, einen Einfluß im Sinne einer Verminderung der sogenannten Ausfallserscheinungen nach Röntgenkastration bei Myomen ausübt, stand lange im Mittelpunkt der Diskussion. Ihre Entstehung leitet man aus der Tunica interna der Theca folliculi

ab, es sind also Bindegewebszellen, die in Haufen und Strängen angeordnet sind und direkt an die Blutgefäße grenzen. Beim Menschen wird ihr Vorkommen häufig bezweifelt, was seine Begründung in ihrer häufig rudimentären Form findet. Das häufige Fehlen wird dadurch erklärt, daß sich Corpus luteum und interstitielle Drüse funktionell ersetzen. Es soll bei dieser Betrachtung einiges über die verschiedenen anatomischen Bestandteile gesagt und deren Funktion beleuchtet werden. Es ist noch nicht allzulange her, daß man die Vorstellung aufgab, die Keimdrüsenelemente besäßen eine doppelte Funktion. Die gleichen Zellen sollten die äußere und innere Sekretion bewerkstelligen. Man erkannte dann, daß die innere Sekretion einem histologisch differenzierten Gewebe zuzuschreiben ist. Follikelapparat, das Corpus luteum, die interstitielle Drüse, sind die drei Bestandteile, denen eine innere Sekretion beigemesssen wird. Früher sah man in der Weiterentwicklung des Corpus luteum nicht nur einen Vernarbungsprozeß, sondern die Bildung einer neuen Drüse mit innersekretorischer Funktion. Born und Fränkel haben die näheren Zusammenhänge wesentlich geklärt. Sie stellten eine zweifache Bedeutung des Corpus luteum fest; einmal verhindert es infolge von Ernährungsimpulsen die vorzeitige Altersinvolution, zweitens sorgt es durch sein Inkret für die Einbettung und die Weiterentwicklung des Eies. Ein Beweis konnte allerdings aus den experimentellen Ergebnissen nicht gezogen werden.

Was nun die interstitielle Drüse anbetrifft, so wird ihre Hauptaufgabe in der Erhaltung der anatomischen Beschaffenheit der Genitalorgane gesehen. Steinach und Lipschütz behaupten sogar, diese Drüse stelle den Hauptteil des innersekretorischen Apparates dar. Da wir mit Sicherheit nur die äußere Sekretion, die Ovulation, und ihren Sitz, den Graaf'schen Follikel, kennen, behalten diese Meinungen zunächst den Wert von Hypothesen.

Bei ihren Experimenten verzeichneten Specht und Halberstädter eine fast zu gleicher Zeit mit den Veränderungen an den Follikeln einsetzende Schädigung der interstitiellen Drüse des Eierstockes. Auch Fellner und Neumann, Bergoniér und Tribondeau, Bonni und Ancel, Lassagne und andere konnten feststellen, daß zunächst zwar die Follikel, dann aber auch die interstitielle Drüse angegriffen wurde, wenn auch nur partienweise. Im Gegensatz dazu stehen scheinbar die Befunde von Hüssy und Wallart, nach denen die interstitielle Drüse nicht nur gut erhalten bleibt, sondern sogar hypertrophiert. Sie berichten über das Verhalten

des interstitiellen Eierstockgewebes nach Bestrahlung beim Menschen. Die zur Untersuchung gelangten Ovarien entstammten einer 44jährigen Frau, die sich wegen heftiger Blutungen, verursacht durch ein Myom, der Strahlenbehandlung unterzog. Sieben Monate danach wies der Tumor einen Rückgang auf, und es bestand zunächst Amenorrhöe. Es mußte dann noch eine Totalexstirpation des Uterus vorgenommen werden, bei der die Ovarien mit entfernt wurden. In diesen fanden sie eine ausgedehnte Atrophie der Graaf'schen Follikel und ein fast völliges Fehlen der Primärfollikel. Dagegen bezeichnen sie die interstitielle Drüse als schöner ausgebildet als am nichtbestrahlten Ovar.

In diesem Zusammenhang müssen auch die bekannten Strahlenexperimente von Steinach und Holzknecht genannt werden. Die beiden Autoren bestrahlten die Ovarien junger Meerschweinchen mit geringen Dosen und sahen danach nicht wie bei hohen Dosen eine Atrophie des gesamten Genitaltraktes, sondern im Gegenteil eine Hypertrophie des Uterus und eine erhebliche Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Man wäre vielleicht geneigt, an eine Reizwirkung der geringen Strahlendosen zu denken. Die histologische Untersuchung der Ovarien zeigte jedoch eine restlose Zerstörung der Follikel und eine mächtige Wucherung der interstitiellen Drüse.

Diese Mitteilungen einzelner Autoren über die schwere Schädigung des Follikelapparates und die dabei beobachtete Hypertrophie des interstitiellen Gewebes veranlaßte A. Biedl, H. Peters und R. Hofstädter zu Versuchen der Isolierung der interstitiellen Zellen. Da durch diese Versuche einigermaßen Klarheit in diese widersprechenden Befunde gekommen ist, seien sie ausführlich behandelt. Die Bestrahlung wurde stets in zwei Sitzungen mit einem Intervall von 10—28 Tagen vorgenommen, um eine erhebliche Schädigung der interstitiellen Zellen zu unterbinden, andererseits aber ein Nachreifen von Follikeln unmöglich zu machen. Die Dosis betrug in jeder Sitzung 8—28 H, Focus - Hautdistanz 18, 20—25 cm, keine Filterung, Abdeckung des übrigen Tieres mit Bleiplatten. 110 Tiere, ausschließlich Kaninchen, wurde bestrahlt. Es erfolgte eine Einteilung nach der jeweiligen Sexualphase in Gruppen. Jede Gruppe wurde wieder nach Bestrahlungsart und -intensität in folgende Gruppen untergeteilt:

a) 1 malige Bestrahlung mit 8—10 Holzknechteinheiten (H)
b) 1 malige Bestrahlung mit 12—16 „
c) 1 malige Bestrahlung mit 18—22 „

d) 2 malige Bestrahlung mit 8+ 8 Holzknechteinheiten (H)
e) 2 malige Bestrahlung mit 16+16 „
f) 2 malige Bestrahlung mit 18+20 „

In Gruppe I wurden 12 Tiere bestrahlt, die bereits vor längerer Zeit geboren hatten und nicht wieder trächtig waren. Die Untersuchung der Ovarien erfolgte 18—56 Tage nach Bestrahlung. „In keinem der 12 Fälle gelang es, trotz der verschiedensten Variationen und Bestrahlungswiederholung, sowie der verschiedendsten Dauer der vollzogenen Nachuntersuchung, Ovarien zu erhalten, die sicher nur mehr interstitielle Drüse enthielten. Nach einer einmaligen Bestrahlung bis zu 22 H können eventuell Primärfollikel wieder heranreifen. Nach einer 2-maligen Bestrahlung von einer Intensität von über 8 H ist ein Übrigbleiben von Follikeln zwar ausgeschlossen, doch ging auch immer die interstitielle Drüse allmählich zugrunde, sodaß bei späteren Nachuntersuchungen nur mehr schwer artophische Ovarien gefunden werden konnten."

In Gruppe II kamen 12 Kaninchen 3—5 Tage nach dem Wurf, ohne erneut besprungen worden zu sein, zur Bestrahlung. Nach 10 Tagen fanden sich zahlreiche weitgehend degenerierte Corpora lutea, die sich noch sehr wenig in interstitielle Drüse aufgelöst hatten. Die Drüse war nur andeutungsweise festzustellen. Reife Follikel konnten nicht entdeckt werden, dagegen zeigte die histologische Untersuchung wieder zahlreiche Primärfollikel. Anstelle vieler Follikel fand sich hyaline Degeneration. 2 bis 3 Wochen nach Bestrahlung dagegen zeigte das Bild fast keine normal aussehenden Follikel und reichlich interstitielles Drüsengewebe, während man nach 4 Wochen Follikel wieder wahrnehmen konnte. Der Uterus war schwer atrophiert und stark degeneriert. Die Muskulatur war fast völlig geschwunden. Die Isolierung der interstitiellen Drüse gelang auch hier nicht, wie am Auftreten von Follikeln ersichtlich ist. Waren alle Primärfollikel genügend degeneriert, so erhielt sich nach den Ergebnissen dieser Experimente die interstitielle Drüse nur 8 bis 10 Tage in nachweisbarer Blüte. Sehr in Zweifel steht daher der alleinige Einfluß dieser Drüse auf das Genitalorgan, da in dieser Zeit ungeschädigte Primärfollikel heranreifen könnten, oder man könnte auch eine Nachwirkung eben erst zugrunde gegangener Follikel oder Corpora lutea annehmen. Außerdem zeigten die Versuche eher eine Atrophie als eine Integrität oder gar eine Hypertrophie. Die ausgelassenen Gruppen zeitigten keine verwendbaren Ergebnisse.

In Gruppe IV bestrahlte man 8 Tiere, die 8—18 Tage vorher befruchtet worden waren, mit 16—38 H in zwei Sitzungen.

Kein Tier brachte lebende Junge. Die Ovarien dieser befruchteten Tiere wiesen dieselben Schädigungen auf wie die der unbefruchteten. Auch in einer oder wiederholter Dosis von 20 H konnte man nach genügend langer Beobachtung Genitalatrophie bemerken. Ein längeres Erhaltenbleiben der interstitiellen Drüse war auch hier nicht der Fall.

In Gruppe VI kamen 16 virginelle, reife Kaninchen zur Bestrahlung mit 18—38 H. Nach langer Beobachtung (36 Tage nach der 2. Bestrahlung) waren in diesen Fällen nur völlig degenerierte Follikel zu sehen, aber von einer besseren Ausbildung der interstitiellen Drüsen konnte keine Rede sein. Die atretischen Follikel lagen in dichtem aus spindeligen Zellen bestehenden Stromagewebe. In diesem waren auch vereinzelt kleine Inseln von interstitiellen Zellen zu entdecken. Ferner sah man sehr vereinzelt kleinste Primärfollikel, die nach längerer Beobachtungszeit auch schwanden. Außerdem zeigten die inneren Genitalien starke Atrophie.

In Gruppe VII wurden 20 Kaninchen mit den unter a—f angegebenen Dosen bestrahlt. Die schwächsten Dosen wurden von diesen Tieren spurlos vertragen, während Dosen über 16 H charakteristische Bilder lieferten. Nach kurzer Beobachtungsfrist waren in den Ovarien keine Follikel und Corpora lutea wahrzunehmen, dagegen reichlich interstitielle Drüsen. Wurden die Ovarien aber erst 2 Monate und länger nach der 2. Bestrahlung untersucht, so boten sie das Bild vollständiger Atrophie.

Auch bei den in Gruppe VIII bestrahlten 4 Wochen alten 12 Kaninchen war eine Vermehrung der interstitiellen Drüse nicht nachzuweisen, bei einer Dosis über 16 H gingen die Tiere in wenigen Tagen ein.

Schinz hat ebenfalls Experimente an trächtigen Kaninchen über das Verhalten der interstitiellen Drüse angestellt. Die Resultate waren die gleichen wie bei den eben geschilderten Versuchen. 8—14 Tage nach Bestrahlung war der generative Anteil fast restlos untergegangen, die interstitielle Drüse dagegen hatte eine Vermehrung erfahren. Drei Wochen nach Bestrahlung verkleinerte sich auch die interstitielle Zellmasse, parallel damit war eine Atrophie des gesamten Genitalapparats festzustellen.

Die genannten 3 Autoren fanden also, daß nach kurz dauernder Bestrahlung von Kaninchenovarien und Exstirpation derselben nach 14—18 Tagen der Follikelapparat vollkommen degeneriert, die interstitielle Drüse jedoch relativ geringe Veränderungen erfährt. Sie schien sich sogar auf weitere Strecken

als im unbestrahlten Ovar zu verbreiten, ihre Zellen ließen ein normales Aussehen erkennen. Nach stärkerer Bestrahlung aber und längerem Zuwarten bis zur Entnahme der Ovarien war, abgesehen vom Untergang der Follikel, die interstitielle Drüse so stark regressiv verändert, daß sich nur kleine Zellgruppen davon fanden. Aschner konnte diese Beobachtung bestätigen. Im Anfang kann in gewissem Sinne von einer Vermehrung der interstitiellen Drüse die Rede sein. Bei stärkerer Bestrahlung treten aber an den fettkörnchenhaltigen Zellen Veränderungen auf, die man mit der trüben Schwellung parenchymatöser Organe und dem degenerativen Zerfall des Zwischengewebes vergleichen könnte. Biedl fand in diesem Stadium noch auffallend viele fettkörnchenhaltige Zellen. Ihre Konturen waren jedoch verwischt, die Lipoidkörnchen feinkörniger und nicht mehr so stark lichtbrechend. Die Erklärung für dies Verhalten liegt in der Entstehung der interstitiellen Drüse aus den Thecaluteinzellen. Die Versuche zeigten, daß es im Beginn der Bestrahlung zu einem weitgehenden Untergang der Follikel kommt, infolgedessen erfolgt eine stärkere Thecaluteinzellenbildung, und so findet eine Vermehrung der interstitiellen Drüse statt. Nach dem Untergang der Follikel blieben größere Massen dieses Gewebes nie erhalten, da naturgemäß der Nachschub an Thecaluteinzellen aufhören muß. Damit ist ein vollständiges oder fast vollständiges Schwinden der interstitiellen Drüse erklärt. Eine Zerstörung des generativen Anteils allein, sodaß die Zwischenzellen übrigbleiben, kann also nicht erreicht werden. Mit der Vernichtung der Follikel endet für die interstitielle Drüse die Möglichkeit der Neubildung. Für die Widersprüche in der Literatur sehen Biedl, Peters und Hofstädter die oft sehr großen Differenzen in dem zum Vergleich herangezogenen Material in Bezug auf Stärke der Bestrahlung, Tiergattung, Alter der Tiere, Generationsphase und Beobachtungszeit nach Abschluß der Bestrahlung als Erklärung an. Die Befunde von Steinach und Helmholz und anderen können nach diesen grundlegenden Versuchen in keiner Weise bestätigt werden. Es waren nach Wegfall des Follikelapparates nur verschiedene Stadien der Atrophie des Genitaltraktus festzustellen. Die Lösung dieses Problems hat für die Myombehandlung insofern Bedeutung, als damit alle Hypothesen und Erklärungsversuche entfallen, die für das angebliche Fehlen der Ausfallserscheinungen bei der durch Bestrahlung herbeigeführten Menopause aufgestellt wurden. Man nahm ja an, daß nach Vernichtung des Follikelapparates die interstitielle Drüse weiterbestehe und

durch ihre innere Sekretion die Funktion der ausgefallenen Follikel übernehme und so die Ausfallserscheinungen ganz verhindere oder doch abschwäche. Nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen ist die Annahme berechtigt, daß in den Fällen, bei denen Ausfallserscheinungen fehlen oder auffallend gering sind, Primärfollikel in geringer Zahl erhalten bleiben, deren innersekretorische Funktion den Eintritt stärkerer klimakterischer Beschwerden verhindert. Dafür liefern auch die klinischen Erfahrungen eine Bestätigung. Mit zunehmender Erhöhung der Strahlendosis und der Verminderung von Blutungsrezidiven bei Myomen und Metropathien ist die Zahl der Frauen mit beschwerdefreier, künstlicher Klimax geringer geworden. Es ist also anzunehmen, daß im Beginn der Strahlenbehandlung infolge der damals noch verhältnismäßig kleinen Dosen, die oft ein Blutungsrezidiv nicht verhindern konnten, funktionsfähiges Parenchym erhalten blieb. (H a e n d l y.)

Es ist nun die weitere Frage zu beantworten, in wieweit und ob überhaupt eine Regeneration der durch Röntgenstrahlen veränderten Follikel möglich ist. Als erster machte Z a r e t z k y in dieser Richtung Versuche an Kaninchen, deren Eierstöcke er gegen Röntgenstrahlen ebenfalls sehr empfindlich fand. Er erkannte, daß die Empfindlichkeit von den reifen über die reifenden Follikel nach dem Primärfollikeln hin abnimmt. Bei ganz schwachen Dosen gab es keine Veränderungen, bei Erhöhung der Dosen zeigte sich eine Atrophie der Ovarien. Zerstört wurden zunächst durch die Strahlen die reifen und reifenden Follikel, die Primärfollikel und das interstitielle Gewebe zuletzt. Er war der Ansicht, daß eine Regeneration bei entsprechend vorsichtiger Dosierung der anfänglich geschädigten Follikel möglich sei, das ovogene Gewebe würde sich von neuem entwickeln und seine Funktion wiederaufnehmen. Bestrahlte man über diese Grenzen hinaus, so käme es zur völligen Vernichtung des Parenchyms und zu einer Atrophie des zugehörigen Uterushornes. Zu der Annahme der Wiederherstellung der Funktion der Follikel trotz schwerer Schädigung kam es wohl infolge der Experimente S i m o n's an Hoden, wobei aber zu bedenken ist, daß es sich hier um eine Neubildung von Zellen handelt, während das Ovarialgewebe nicht in der Lage ist, Eizellen neu zu produzieren, sondern nur die im intrauterinen Leben angelegten Follikel zur Reife bringt oder zugrundegehen läßt.

Entscheidend wirkte wieder R e i f f e r s c h e i d bei der Klärung dieser Frage mit. Er stellte an einer größeren Serie von Tieren Experimente an. Dazu verwandte er einmal weiße Mäuse,

aber auch größere Tiere, wie Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde. Zuerst bestrahlte er eine Serie von 14 weißen Mäusen mit 8 X, im Allgemeinbefinden zeigten die Tiere keine nachweisbaren Störungen durch die Strahleneinwirkung. 8 Tage nach Röntgenisierung wurde das erste Tier getötet und die Ovarien in Serien geschnitten; die übrigen folgten in monatlichen Zwischenräumen. An den Ovarien, die nach 8 Tagen gewonnen waren, konnten Veränderungen erkannt werden, wie sie von Reifferscheid schon früher beschrieben worden waren: „Die Follikelepithelien erscheinen gerinnselartig, verklumpt, die Kerne großenteils zerstört, teilweise aufgelöst, die Zellen überall ohne scharfe Begrenzung, zwischen den Zellen fädige Gerinnsel. In den Primärfollikeln ist der Eileib glasig, ohne Struktur, oft anstelle der Eizelle nur ein Gerinnsel. Nur ganz selten einmal blieb eine Eizelle mit deutlich abgegrenztem Keimbläschen erhalten. Die oberflächlichen Teile des Ovariums sind am stärksten geschädigt." 26 Tage nach Bestrahlung enthielten die Ovarien eines anderen Tieres mehrere Corpora lutea, deren Zellen keine Schädigungen aufwiesen. Sonst dieselben Zerstörungen wie im ersten Fall. Die Stromazellen waren nicht angegriffen. 40 Tage nach Bestrahlung waren die Eierstöcke stark hyperämisiert und wiesen zahlreiche Blutungen in die Follikelhöhlen hinein auf, die sonst durch eine hyaline Scholle ausgefüllt wurden. Jetzt waren auch Schädigungen an den Stromazellen nachweisbar und zwar in Form von Quellungen und glasigen Auftreibungen ohne deutliche Zellgrenzen. Je weiter wir uns vom Bestrahlungstermin entfernen, desto größer werden die Degenerationsbilder; es waren mehr und mehr nur noch Reste des Follikelepithels zu sehen. Die Kerne der Stromazellen ließen sich nur schwach färben, während die Zellgrenzen nun völlig verschwunden waren. Demgegenüber hob sich das bindegewebige Fasergerüst viel deutlicher hervor als in gesunden Ovarien. Erst am 69. Tage jedoch fallen auch größere Schädigungen der Luteinzellen auf. 117 Tage nach Röntgenbestrahlung war von Follikeln oder deren Resten keine Spur mehr zu sehen. Erhalten hatte sich lediglich das Bindegewebe. Dagegen konnte man erst am 142. Tage nach der Strahlenbehandlung von ausgesprochen schwerer Veränderung an den Luteinzellen und ebenfalls von einem enormen Zellzerfall des Stroma sprechen.

Eine zweite Serie Mäuse erhielt nur 4 X in 4 maliger Bestrahlung. Da die Veränderungen in gleicher Weise auftraten, erübrigt sich ein weiteres Eingehen darauf. — Von Reifferscheid liegen weitere Experimente an 2 Meerschweinchen

vor, die eine Dosis von 10 X erhielten. Bei dem einen Tier, welches man 3 Tage nach Bestrahlung tötete, ergaben sich ebenfalls dieselben typischen Veränderungen der Follikel und Eizellen. Einen Monat später tötete man das andere Tier und sah im Befund eine Bestätigung der Versuche mit weißen Mäusen. Von Regeneration konnte nicht die Rede sein, dagegen befanden sich die Stromazellen bereits in einem Stadium schweren Zerfalls. Dieselben Befunde erzielte man bei 2 Kaninchen, die mit 10 X behandelt und nach 4 Monaten getötet wurden. Wie bei den Meerschweinchen ließ sich eine Regeneration bei den Kaninchen, desgleichen bei einem bestrahlten Hund nicht nachweisen. In diesem Zusammenhang sind noch die Ergebnisse der Versuche von A. Lassagne zu nennen, der Kaninchenovarien bei einer Filterung mit 4 mm Aluminium, 20 oder 22 H und Hautantikathodenabstand von ca. 20 cm bestrahlte. Schon nach einer Stunde zeigten sich Veränderungen, nach längerer Beobachtungszeit waren fast alle Follikel geschwunden, sodaß die Tiere nach 3—4 Monaten als völlig steril galten. Follikel, die nur wenig oder überhaupt nicht sichtbar geschädigt waren, erholten sich nach 6—8 Monaten. Es trat also eine Reparation des geschädigten Ovariums ein. Die Ergebnisse von Lassagne und Reifferscheid widerlegten damit die Annahme Zaretzky's, daß eine Regeneration der durch schwache Strahlendosen geschädigten Follikel einträte. Es blieben nur einige Follikel ungeschädigt, die dann allmählich heranreiften und so die aktive Funktion des Ovariums wieder in Erscheinung treten ließen.

Wie die Experimente, die zum großen Teil mit sehr ungenauen Meßmethoden durchgeführt werden mußten, bereits erkennen ließen, und wie die Klinik empirisch erkannte, besteht eine Abhängigkeit zwischen Röntgenamenorrhöe und Größe sowie Verteilung der Dosis. Die Dosierung war bis 1917 eine schwache Seite der Röntgentherapie, was für eine wissenschaftlich zu betreibende Strahlentherapie sehr hemmend empfunden wurde. Erst das von Seitz und Wintz geschaffene Iontoquantimeter gestattete mit seiner speziellen Kammer nicht nur Oberflächen-, sondern worauf es in der Tiefentherapie in erster Linie ankommt, die Tiefendosis genau zu messen. Ein ähnliches Instrument wurde von Friedrich angegeben. Mit diesem Instrument ausgerüstet, kann man die zu verabfolgende Dosis je nach dem biologischen und klinischen Bedürfnis abstufen. Es gelang den beiden Autoren, damit die Höhe der sogenannten Kastrationsdosis festzulegen, und sie mit 34 % der HED anzu-

geben. Die HED wird als die Strahlenmenge definiert, die nach der Bestrahlung eine leichte Rötung und nach drei Wochen eine feine hellbraune, nach sechs Wochen eine deutlich braune Färbung der getroffenen Hautstelle hervorruft. Unabhängig von diesen Autoren gelang es Krönig und Friedrich, diejenige Dosis festzulegen, die imstande ist, die Ovarialfunktion auszuschalten. Sie bezeichneten die kleinste Dosis, die gerade noch ausreicht, Amenorrhöe zu erzielen, mit „Ovarialdosis", d. h. in elektrostatischen Einheiten ausgedrückt 35 e = 28,5 % HED. Es braucht dabei keine Daueramenorrhoe zu entstehen. Von Seitz und Wintz wurde ein Sicherheitsfaktor in Rechnung gezogen, um Mißerfolge von vornherein auszuschalten. Ist die Dosis zu gering, so erholen sich die Zellen wieder auch nach geringer Schädigung. Wird dagegen eine zu hohe Dosis verabreicht, so können benachbarte Zellen beschädigt werden, und dem Körper wird eine unnötig große Röntgenstrahlenmenge zugeführt. Bei den Ovarien war man in einer sehr günstigen Lage, da sich die Einstellung der biologischen Funktion objektiv sehr gut feststellen läßt. In der Menstruation haben wir den Ausdruck der biologischen Funktion, ihr Aufhören verrät uns den nahenden Zelltod, ihr dauerndes Fehlen gibt uns den Beweis des eingetretenen Zelltodes der Follikel. Außer der Höhe der Dosis wurde von verschiedenen Strahlentherapeuten dem Zeitpunkt der Strahlenapplikation in der Myombehandlung in Bezug auf den Menstruationszyklus Bedeutung beigemessen. Abgesehen von Fällen, wo trotz richtiger Indikationsstellung der Erfolg der Bestrahlung in Frage gestellt war, weil durch das Vorhandensein vorher nicht erkennbarer, submuköser Myome ein starkes Weiterbluten trotz Ausschaltung der Ovarialfunktion unterhalten wurde, ist allgemein das Auftreten von ein bis drei Menstruationen nach Applikation der Kastrationsdosis beobachtet worden. Es erschien unwahrscheinlich, daß es sich um Fehlerquellen in der Bestrahlung handelte, sondern man mußte das Vorhandensein innerer und gesetzmäßiger Zusammenhänge vermuten. Seitz und Wintz, später Winter, Kleinhans, Wachsner und andere fanden an Hand von Statistiken, daß nach einzeitiger Bestrahlung mit voller Kastrationsdosis in der ersten Hälfte des Intermenstruums in 95 % der Fälle keine Blutung mehr, in 4 % noch eine auftrat, während die in der 2. Hälfte des Intermenstruums bestrahlten Fälle in 4 % sofortige Amenorrhoe ergaben und in allen übrigen noch ein bis drei Mal menstruierten. Wachsner lehnt hingegen einen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Bestrahlung und dem Wieder-

auftreten der Menstruation ab. Nach Ansicht von Seitz und Wintz wird bei Bestrahlung in der ersten Hälfte des Intermenstruums die Tätigkeit der reifenden Follikel ausgeschaltet und das sofortige Sistieren der Menstruation ist begreiflich, da die prämenstruellen Veränderungen noch nicht eingetreten sind. In der 2. Hälfte hat sich das strahlenresistentere Corpus luteum schon gebildet, und es werden noch genügend Luteoproteide geliefert, um das rechtzeitige Eintreten der Menstruation zu gewährleisten. Fragen wir uns nun, auf welche Weise das zwei- und dreimalige Auftreten der Regelblutung nach Verabreichung der Kastrationsdosis zu erklären ist. Bei Verringerung der Dosis wissen wir von Seitz und Wintz, Guthmann und anderen, daß die Zahl drei noch überschritten werden kann. Die temporäre Röntgenamenorrhoe zeigte ähnliche Resultate. Zur Beantwortung dieser Frage ist es nötig, auf die verschiedene Strahlensensibilität der einzelnen Bestandteile des Ovariums einzugehen.

Genaue Untersuchungen darüber liegen von Eymer vor. Er stellte folgende Sensibilitätsskala der einzelnen Bestandteile des Ovariums für die vom Radium bzw. Mesothorium ausgehenden Strahlen auf: Kern der Eizelle der größten Follikel am empfindlichsten, Eizellenprotoplasma der größten Follikel, innere Granulosazellschicht größere Follikel, Primärfollikel, Theca interna, Theca externa, Corpus luteum, Gefäßendothelien, übriges Stroma, Keimepithel. Diese Skala würde es jedoch nicht verständlich erscheinen lassen, daß die am strahlensensibelsten Follikel und Eier noch zwei bis drei Mal einen neuen Zyklus herbeizuführen vermögen.

Kadisch hat eine andere Empfindlichkeitsskala angegeben, die auch Weigand in seiner Arbeit über die temporäre Röntgenmenolyse zugrundegelegt hat. Kadisch berichtet, die Empfindlichkeit steige vom reifenden, vor dem Sprung stehenden Follikel über die Primärfollikel zu dem dazwischenstehenden, wachsenden Follikel. Eine Reihenfolge, die aus biologischen Gründen etwas merkwürdig erscheint und auch im Widerspruch zu den Experimenten von Reifferscheidt, Specht usw. steht. Diese ergaben nämlich, daß die Eizellen und das Follikelepithel der Graaf'schen Follikel strahlensensibler sind als der Primärfollikel. Auch Wintz sah die Primärfollikel am wenigsten empfindlich. Übereinstimmend mit ihm ist die geringe Empfindlichkeit der vollreifen Follikel gegenüber dem der Reife nahestehenden Follikel, zwischen beiden stellte Wintz eine Sensibilitätserhöhung von 25 % fest. Die größte Strahlensensi-

bilität hat demnach nicht der vollreife Follikel, sondern sein Vorstadium. Als Erklärung hierfür wird der Zustand der Zellen des wachsenden Follikels herangezogen, die ein beschleunigtes Teilungsvermögen und einen rascheren Ablauf ihres Stoffwechsels aufweisen. Wenn dann der Follikel als reif anzusprechen ist, sei die Zellfunktion weniger auf Wachstum, als auf Sekretion eingestellt. Daher sei zu dieser Zeit eine geringe Strahlenempfindlichkeit vorhanden. Bei dieser Reihenfolge muß dann vorausgesetzt werden, daß 3—4 völlig reife, kurz vor dem Sprung stehende Follikel im Ovar vorhanden sind, um eine dreimalige erneute Regelblutung zu erklären. Dafür fehlen in der Literatur die anatomischen Nachweise.

Eine befriedigendere Erklärung brachten die Untersuchungen von Braun an radiumbestrahlten Ovarien. Seine Skala geht in der Empfindlichkeit aufsteigend von den jungen Follikeln über die Primärfollikel zu den reifen Follikeln. Mit dieser Reihenfolge gelingt es, alle Blutungsmöglichkeiten zu erklären. Schädigung sämtlicher Follikel ergäbe sofortige Amenorrhoe. Schädigung junger und Primärfollikel müßte bei ein- bis mehrmaliger Blutung nach Kastration Daueramenorrhoe zeitigen, während Vernichtung der jungen Follikel temporäre Amenorrhoe zur Folge haben müßte, d. h. es tritt nach einiger Zeit die regelmäßige Blutung wieder ein. Weigand weist andererseits darauf hin, daß die genaue Feststellung des Menstruationszyklus bei Myomblutungen garnicht möglich sei. Es läßt sich eine genaue Einteilung in zwei je 14 Tage lange Intermenstrualzeiten nicht aufstellen. Es spielt außerdem eine weitere grundlegende Rolle die Frage nach dem Ovulationstermin, der von den verschiedenen Autoren von der ersten bis dritten Woche des Intermenstruums angenommen wird. Weigand bezweifelt entschieden die Seitz-Wintz'sche Hypothese und betont dagegen eine Beziehung zwischen Dosenhöhe, Alter der Patientin und Amenorrhoe. Dem Zeitpunkt der Bestrahlung spricht er keine ausschlaggebende Rolle zu. Werner sieht ebenfalls Beziehungen zwischen Dosenhöhe und Alter der Frauen. Er glaubte feststellen zu können, daß mit zunehmendem Alter eine Amenorrhoe leichter zu erreichen sei als bei jüngeren Patientinnen. Kadisch teilt diese Auffassung.

Nach diesen etwas abschweifenden Betrachtungen, die aber im Zusammenhang mit der Schilderung der experimentellen Grundlagen für die Röntgenamenorrhoe erwähnenswert schienen, sollen die tierexperimentellen Studien von Geller mit schwachen Röntgendosen ausführlich behandelt werden, da sie mit

den oben geschilderten modernen Meßmethoden durchgeführt wurden und sie mit den heutigen, klinischen Erfahrungen übereinstimmen; außerdem beleuchten sie auch die seltene Indikationsstellung für die temporäre Röntgenamenorrhoe in gewisser Hinsicht, von der anschließend kurz gesprochen werden soll.

Fr. Chr. Geller prüfte an Kaninchen die Wirkung schwacher Röntgendosen, d. h. Dosen von 5 % bis 50 % HED. Dazu muß bemerkt werden, daß diese Dosen für das Kaninchenovarium nach den bisherigen Erfahrungen sehr niedrig sind. Die Kastrationsdosis liegt beim Kaninchen wesentlich höher als beim Menschen, wie die Experimente von Schintz zeigten, der ein Kaninchen mit 200 % HED bestrahlte, welches danach wieder trächtig wurde.

Geller stellte 11 Versuche an mit verschiedener Dosierung. Es wurde je ein Tier bestrahlt, ein gleichaltriges blieb zur Kontrolle unbestrahlt. Im ersten Versuch wurde eine Ovarialdosis von 30 % HED einem Tier im Alter von 14 Wochen verabfolgt. Sieben Tage nach Bestrahlung wurden den beiden Tieren die Ovarien exstirpiert und eine starke Gefäßinjektion des Mesometriums und des Mesosalpinx des bestrahlten Tieres beobachtet. Die Uteri zeigten keine nennenswerte Veränderung. Die mikroskopische Untersuchung des Kontrollovariums ergab ein unverändertes Keimepithel, massenhaft Primärfollikel, einige Sekundärfollikel (Follikel mit typischer ein- oder mehrschichtiger Granulosa ohne Follikelhöhle). Die Hauptmasse des Ovars bestand aus Graaf'schen Follikeln. Die interstitielle Drüse war nur schwach ausgebildet. Degenerationszeichen an Eiern und Follikeln, wie sie im normalen Kaninchenovarium in wechselnder Häufigkeit vorkommen, sah Geller an Follikeln aller Stadien, vornehmlich an den Graaf'schen Follikeln. Gelegentlich fand er im Zentrum gewucherter Theca interna hyaline Eischollen. Dieser Befund deckt sich mit denen der übrigen Kontrolltiere, sodaß auf eine Wiederholung bei den folgenden Versuchen verzichtet werden kann. Das Ovarium des bestrahlten Tieres hatte ebenfalls ein intaktes Keimepithel, wie es auch in allen späteren Befunden angetroffen wurde; wenige Primärfollikel und diese meist degeneriert, etwas zahlreichere Sekundärfollikel als beim Kontrolltier, die ebenfalls zahlreichen Graafschen Follikel waren meist degeneriert. Die interstitielle Drüse war nur schwach ausgebildet. 37 Tage nach Bestrahlung zeigte der Befund der beiden Tiere, daß der Uterus des bestrahlten Exemplars auffallend länger und stärker als der des Kontrolltieres war. Das mikroskopische Bild des Kontrollovariums glich

dem des am 7. Tage nach Bestrahlung erhobenen. Das Ovarium des behandelten Tieres zeigte nur degenerierte Primärfollikel, wenige Sekundärfollikel und mehrere degenerierte Graaf'sche Follikel, mehrere große haemorrhagische Follikelcysten. Die interstitielle Drüse war mächtig entwickelt.

Bevor die anderen Versuchsergebnisse angeführt werden, sei, um Wiederholungen zu vermeiden, das histologische Bild der Degeneration an den Follikeln näher beschrieben. Es gleicht im wesentlichen den Bildern, wie sie von Specht, Reifferscheid, Lassagne und anderen nach größeren Dosen entwickelt wurden. Auch hier unterschied sich das Ergebnis des bestrahlten Eierstockes nur quantitativ, nicht aber qualitativ von der physiologisch vorkommenden Degeneration der Follikel. Da der Degenerationsprozeß entsprechend der geringen Dosis langsamer abläuft, lassen sich Einzelheiten besser erkennen. So fand auch Geller die ersten Veränderungen an der Eizelle oft lange, bevor die Granulosazellen Zeichen der Strahleneinwirkung aufwiesen. Bei den Eiern der Primärfollikel sind die degenerativen Veränderungen vor allem am Kern zu erkennen, der seine runde Form verliert und schließlich ganz verschwindet. Die Färbbarkeit wurde von Geller manchmal blasser, gelegentlich dunkler, je nach der unregelmäßigen Verteilung des Chromatins angegeben. Die platten Epithelzellen dieser Follikel atrophierten. Die Eier der größeren Follikel verloren ihre runde Gestalt und die Zonula pellucida, das Protoplasma wurde fadenziehend. Oft ließ sich anstelle des Eies nur noch eine hyaline Scholle entdecken. Die Granulosa der größeren Follikel degenerierte in Form von Kernzerfall, Abstoßung der Granulosazellen in das Innere, während die Theca interna teilweise Wucherungen zeigte, wodurch die Follikelhöhe verschwand.

Im 2. Versuch bestrahlte Geller ein Kaninchen von 11 Wochen mit einer Ovarialdosis von 20 % HED, wobei die mikroskopische Untersuchung an dem am 7. Tage exstirpierten Ovar fast keine Primärfollikel ergab, die wenigen noch vorhandenen waren degeneriert. Die Zahl der Sekundärfollikel übertraf die des Kontrollovariums, aber auch sie waren zum großen Teil degeneriert. Graaf'sche Follikel ließen sich nur wenige degenerierte nachweisen. Wiederum war am 39. Tage der Unterschied in der Entwicklung des Uterus sehr zu Gunsten des bestrahlten Tieres, während die Ovarien wie im vorigen Versuch gleich groß waren. Das Ovar des Kontrolltieres hatte im allgemeinen dasselbe Aussehen wie das am 7. Tage exstirpierte, nur etwas mehr atressierende Follikel. Beim Versuchs-

tier waren die Primärfollikel fast geschwunden, die Graaf'schen Follikel in größerer Zahl degeneriert als beim Kontrolltier. Die interstitielle Drüse ergab eine sehr schwache Entwicklung. Versuch 3, ebenfalls mit 20% HED, brachte die gleichen Ergebnisse wie der vorhergehende. Ebenso führte der 4. Versuch, der an einem 14 Wochen alten Tier mit 30% HED durchgeführt wurde, zu keinem anderen Resultat.

Bisher war die Versuchsanordnung so, daß ein Teil des Uterus von den Strahlen mit getroffen wurde. In Versuch 5 wurden die Ovarien vorher freigelegt, um ihre Lage genau bestimmen zu können, und dann zur Wahrung der Asepsis die Wunde wieder geschlossen. Ein Kaninchen bestrahlte man mit 30% HED, ein zweites mit 50% HED, beide im Alter von 15 Wochen. Nach 21 Tagen exstirpierte man die beiden linken Ovarien, wobei das des zweiten Tieres blaurote Buckel zeigte, welches sich als Follikelhaematome herausstellten. Die Uteri waren bei beiden bestrahlten Tieren und am Kontrolltier gleich groß. Die mikroskopische Betrachtung ergab beim ersten Versuchstier (30% HED) viele Sekundär- und kleine Graaf'sche Follikel mit vereinzelten Degenerationserscheinungen, während das Kontrollovarium wenige Sekundärfollikel und einige degenerierte Graaf'sche Follikel erkennen ließ. Die interstitielle Drüse war bei beiden Ovarien ziemlich gut entwickelt. Das Ovarium des mit 50% HED bestrahlten Tieres hatte nur wenige, zum großen Teil degenerierte Primärfollikel, ganz vereinzelt ebenfalls degenerierte Sekundärfollikel. Außerdem bestand es aus mehreren großen cystisch degenerierten, mit Blut gefüllten Follikeln. Die Sektion nach der langen Beobachtungszeit von 157 Tagen ergab ziemliche Gleichheit der Uteri in ihrer Größe bei allen drei Tieren. Die Ovarien der beiden bestrahlten Tiere waren kleiner. Das erste Versuchstier (30% HED) hatte nur noch fast durchweg degenerierte Primärfollikel, wenige Sekundärfollikel und mehrere Graaf'sche Follikel. Die interstitielle Drüse kam der des Kontrolltieres an Ausdehnung gleich. Das stärker bestrahlte Ovarium des zweiten Versuchstieres zeigte sehr starke Degenerationszeichen, aber man fand unter allen Gruppen von Follikeln intakte Exemplare. Die interstitielle Drüse war dürftig entwickelt.

Es schließen sich nun noch 4 Versuche an, die mit einer Dosis von 10% bzw. 20% HED vorgenommen wurden. Im ersten Versuch wurde ein Kaninchen mit 10% HED, ein zweites mit 20% behandelt, beide im Alter von 10 Wochen. Nach 4 Tagen exstirpierte man die rechten Ovarien, um histologische

Veränderungen frühzeitig festzustellen. Das Ovarium des Versuchstieres mit 10 % HED zeigte keine Strahlenschädigung; es hatte im Gegenteil weniger atressierende Graaf'sche Follikel als das Kontrolltier und eine ganz schwach angedeutete interstitielle Drüse, während das Kontrolltier eine recht gut entwickelte besaß. Das mit 20 % HED bestrahlte Ovarium glich ungefähr dem des Kontrolltieres.

Im 2. Versuch wurde ein Kaninchen von 12 Wochen mit 10 % HED bestrahlt. Die Beobachtungszeit betrug hier 70 Tage, danach laparotomierte man das Tier, wobei sich feststellen ließ, daß der Uterus des Kontrolltieres etwas kräftiger war als der des Versuchstieres. Die Ovarien hatten gleiche Größe. Die mikroskopische Untersuchung ergab beim Kontrolltier ziemlich viele Primärfollikel, beim Versuchstier dagegen nur wenige, vielfach degenerierte. Im übrigen unterschieden sich die Ovarien nicht grundsätzlich voneinander, besonders auch nicht hinsichtlich der interstitiellen Drüse, die bei beiden Tieren sehr gut entwickelt war.

Es schloß sich ein 3. Versuch mit 10 % HED bei einem Kaninchen von 12 Wochen an. Die Ovarien wurden nach vorheriger Freilegung operativ isoliert bestrahlt. Nach 11 Tagen wurde die Sektion gemacht. Die Uteri des bestrahlten und unbestrahlten Tieres zeigten keinen Unterschied. Die Ovarien des Versuchstieres schienen sogar etwas größer. Beim Versuchstier fiel mikroskopisch die geringe Zahl der Primärfollikel auf im Vergleich zum Kontrolltier. Auch diesmal war die Zahl der reifenden Follikel größer als beim Kontrolltier.

Der 4. Versuch ergab keinen nennenswerten Unterschied zwischen bestrahlten und unbestrahlten Ovarien.

Zusammenfassend ist über diese 4 letzten Versuche mit 10 % HED zu sagen, daß die Ovarien durch Verminderung und zahlreiche Degeneration der Primärfollikel auffielen, dagegen die Follikel reiferer Stadien nur durch die größere Zahl, nicht aber histologisch unterschieden werden konnten. Die Uteri wiesen keine Veränderung auf.

Die mit 20 % HED bestrahlten Ovarien waren meist kleiner als die der Kontrolltiere und ließen vermehrte Follikelatresien erkennen, die alle Follikelstadien ziemlich gleichmäßig betrafen. Die Primärfollikel waren in allen Fällen stark reduziert und nur noch in wenigen, meist degenerierten Exemplaren vertreten. Auch hier waren besonders in den ersten Wochen die reifenden Follikel zahlenmäßig in den bestrahlten Ovarien überlegen, aber auch hier wiesen sie vielfach Degenerationsmerkmale auf. Die

interstitielle Drüse war bei Kontroll- und Versuchstier ziemlich gleich. Die Uteri der bestrahlten Tiere waren hypertrophiert, dagegen blieb die Hypertrophie nach isolierter Bestrahlung der Ovarien aus. Man konnte nach diesen Ergebnissen daran denken, daß die vielfach beobachtete große Zahl der jungen reifenden Follikel in den bestrahlten Ovarien infolge eines Strahlenreizes auf gewisse Primärfollikel darstellt; aber die Konstanz dieser Erscheinung ist noch nicht bewiesen. Andererseits entspricht das Plus an jungen reifenden Follikeln niemals auch nur annähernd dem Minus an Primärfollikeln. Die meisten Primärfollikel müssen demnach zugrundegegangen sein. Es soll diese Frage der Reizdosis nicht weiter erörtert werden, da sie für die Myombehandlung keine praktische Bedeutung besitzt. Wesentlicher ist, daß auch keine funktionelle Reizwirkung auf das Ovar festgestellt werden konnte im Sinne der Verjüngungstheorie von Steinach. Bei der Uterushypertrophie nach Bestrahlung könnte es sich um einen direkten Reiz auf die Uterusmuskulatur handeln, wofür ihr Ausbleiben nach isolierter Bestrahlung der Ovarien sprechen würde. Auch diese Versuche führten zu einer Ablehnung des produktiven Einflusses der durch Bestrahlung zu hoher Entwicklung gebrachten interstitiellen Drüse. Es waren nicht die geringsten Zeichen einer bemerkenswerten Entwicklung der interstitiellen Drüse nach Bestrahlung zu sehen. Auffallend waren die Zeichen der Strahlenschädigung bis hinab zu 10 % HED. Besonders deutlich ist die erhebliche Verminderung der Primärfollikel in den geschädigten Ovarien, die nach den Angaben vieler Autoren als am wenigsten strahlenempfindlich angesehen wurden. Allerdings haben diese den Widerspruch von Braun, Schinz und Naujocks erfahren. Die Graafschen Follikel waren bei bestrahlten und unbestrahlten Tieren gleichmäßig am häufigsten geschädigt. Zusammenfassend weisen diese Versuche auf eine Beschleunigung der natürlichen Follikelatresie hin.

Was lehren nun diese histologischen Befunde im Hinblick auf die temporäre Sterilisierung? Die Erscheinung der temporären Sterilisierung wird mit der fast allgemein eingebürgerten Auffassung von der Empfindlichkeitsskala der Follikel erklärt, die angibt, die Primärfollikel seien am wenigsten, die Graaf'schen Follikel am meisten strahlensensibel, also eine Folge des Zugrundegehens der reifen und Erhaltenbleibens der Primärfollikel. Bei den Versuchen von Geller mit 10 %—50 % HED hat sich dieser graduelle Unterschied nicht beweisen lassen, denn es blieben nach der Bestrahlung Follikel aller Stadien gesund.

Die Primärfollikel waren außer den Graaf'schen Follikeln am Untergang sogar verhältnismäßig stark beteiligt. Geller schlußfolgert daraus eine starke Verminderung der generativen und produktiven Kraft für das ganze Leben und nicht nur eine Vernichtung der gerade reifenden Follikel. Er sieht darin eine Mahnung zu großer Zurückhaltung in der Anwendung der temporären Röntgensterilisation. Ebenfalls weist Nürnberger darauf hin, daß von Röntgenstrahlen getroffene Ovarien über einen geringeren Follikelbestand verfügen als normale. Je weiter die Dosis an die sogenannte Ovarialdosis heranreicht, desto weniger Follikel bleiben erhalten. Die Frauen seien dann nach Ablauf ihrer Röntgensterilität in ihrer Fruchtbarkeit beschränkt. Es ist daher auch eine Klimax praecox zu erwarten. Die Frage der temporären Sterilisation soll nur gestreift werden, da sie aus noch auszuführenden Erwägungen selten angewandt wird.

Die klinischen Erfahrungen, welche lehrten, daß zum Zwecke einer Blutstillung bei Myomen oft statt einer Dauer-amenorrhoe nur eine temporäre Amenorrhoe mit nachfolgenden Blutungsrezitiven erreicht wurde, stammen aus einer Zeit, in der genaues Dosieren unmöglich war und man, um die sehr gefürchteten Verbrennungen zu vermeiden, mit möglichst geringen Strahlenmengen arbeitete. Gauß zog daraus die Folgerung, es müsse bei entsprechend willkürlich abgestuften Röntgendosen gelingen, absichtlich nur einen temporären Effekt zu erzielen. Bei den Tierexperimenten fanden schon Fälle Erwähnung, die nach Bestrahlung wieder eine Schwangerschaft durchmachten, also nur zeitweise steril waren. Trillmilch gelang es, beim weiblichen Meerschweinchen ebenfalls eine verschieden lang dauernde Sterilität hervorzurufen. Das Problem der gewollten temporären Röntgenisation fand in den pathologisch - anatomischen Untersuchungen röntgen- und radiumbestrahlter Tierovarien von Reifferscheid, Nürnberger, Eymer und anderen ihre wissenschaftliche Grundlage. Gauß betont, daß danach 2 praktisch wichtige Tatsachen als endgültig feststehend anzusehen sind. „Die erste ist das Bestehen einer verschiedenen Sensibilität der einzelnen Zellgruppen des Ovariums, in dem von der Eizelle über die Granulosazellen der großen Follikel, die der kleinen, die Primärfollikel und das Zwischengewebe bis zum Keimepithel eine fallende Empfindlichkeitsskala nachzuweisen war; aus dieser Beobachtung war direkt zu folgern, daß es praktisch möglich sein müsse, durch verschieden starke Strahlendosen auch eine verschieden starke Wirkung auf die verschieden empfindlichen Zellarten des Eierstockes auszuüben."

Das 2. nicht weniger wichtige Ergebnis der pathologisch-anatomischen Untersuchung ist in der Tatsache zu sehen, daß nach dem bisher vorliegenden Untersuchungsmaterial die einmal geschädigten Eier sich nicht wieder regenerieren, sondern zugrundegehen, während die infolge ihrer geringen Empfindlichkeit ungeschädigten Eier vollwertig bleiben und zum Follikelsprung reifen. Demnach ist eine vorübergehende Ausschaltung der Ovarialtätigkeit durch Zerstörung der empfindlicheren Follikel ohne Schädigung des restierenden Follikelapparates durchführbar; eine Feststellung, die wegen der von vornherein vorhandenen Möglichkeit einer Keimschädigung für den Fall einer später eintretenden Gravidität von allergrößter Bedeutung sein muß. Gauß gibt den Befund einer zur Obduktion gekommenen 19jährigen Patientin mit schwerer Lugentuberkulose bekannt. Sie war wegen starker Metrorrhagien zum Zweck einer temporären Amenorrhoe bestrahlt worden. 9 Monate nach Bestrahlung fand man völlig atrophische Ovarien, an denen aber trotzdem zahlreiche ungeschädigte Primärfollikel vorhanden waren. Seitz berichtet über ähnliche Fälle. Sowohl aus diesen Fällen und den Versagerfällen bei Daueramenorrhoe als auch aus den Tierversuchen ergibt sich das gleiche Resultat: Bei ausreichend starker, eine Dauersterilisation hervorrufende Strahlendosis wird der ganze Follikelapparat des Eierstockes vernichtet, bei schwächerer nur eine zeitliche Sterilisation herbeiführenden Strahlendosis werden zwar die großen Follikel ausgeschaltet, die kleinen aber nicht nachweisbar beeinflußt, sodaß sie nach ihrer Ausreifung normal funktionieren. Eine ernste Kontraindikation sieht Gauß und andere Gynäkologen, aber vor allen viele Psychiater nur in der Gefahr einer Keimschädigung. Diese Gründe treten heute umsomehr in der Vordergrund, da der Staat durch das Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses einen solchen nach Möglichkeit a priori verhindern will. So erklärt sich die geringe Anwendung dieser Therapie. Mit dem Problem der Nachkommenschädigung befaßte sich in hervorragender Weise Nürnberger. Er bestrahlte die Ovarien von Kaninchen, die danach 8 mal eine Schwangerschaft durchmachten und reife, lebende, vollkommen normal entwickelte Junge zur Welt brachten. Diese entwickelten sich weiterhin auch durchaus regelrecht ohne die geringste Störung. 1920 berichtet Nürnberger, daß in allen beobachteten Fällen, in denen es noch nach vorausgegangener gynäkologischer Strahlenbehandlung wieder zum Eintritt von Schwangerschaften und zur Geburt reifer, ausgetragener Kinder kam, die sich geistig

und körperlich vollkommen normal entwickelten. Diese Beobachtung erstreckt sich teilweise bis zu 5 Jahren. Eine Schädigung der Nachkommenschaft nach vorheriger Bestrahlung der Ovarien hat sich an Menschen bisher nicht sicher nachweisen lassen. Trotzdem muß eine Konzeption nach Bestrahlung verhindert werden, da wir keine sichere Kenntnis besitzen, ob nicht bei nachfolgenden Generationen Erbschäden auf dieser Basis auftreten. Wie schwierig die Lösung dieser Frage ist, bringt uns N ü r n b e r g e r in folgenden Worten nahe: „Die hypothetische Induktion der Nachkommenschaft durch Bestrahlung der Keimdrüse könnte sich einmal in groben Entwicklungs- und Wachstumsstörungen der Frucht, also in Mißbildungen, Monströsitäten oder Abnormitäten manifestieren. Die kausale Genese derartiger Mißbildungen und Difformitäten ist nun sehr mannigfaltig. Es müßte also, wenn Früchte mit derartigen Formanomalien zur Welt kämen, erst andere ätiologische Momente (amniogene Störungen, spontane Variationen, Inzucht, Traumen) mit Sicherheit ausgeschlossen werden können. Viele morphologische Heteropathien sind überhaupt nur histologisch nachweisbar. Bedenkt man nun, daß es ganz unmöglich ist, auch nur ein einziges Individuum in erschöpfender Weise mikroskopisch zu durchforschen, so erscheint schon damit eine Lösung der in Frage stehenden Probleme als ausgeschlossen. Aber selbst wenn es gelänge, irgendwelche histologischen Veränderungen aufzufinden, so müßte doch auch hier erst ihre Spezifität erwiesen werden. Weiter ist damit zu rechnen, daß eine Strahlenschädigung der Nachkommenschaft überhaupt nicht morphologisch in Erscheinung tritt, sondern sich nur biologisch als allgemeine Minderwertigkeit, erhöhte Krankheitsbereitschaft usw. dokumentiert. Bei der großen Variationsbreite der individuellen Konstitution und an den hier zweifellos vorhandenen fließenden Übergängen zum Pathologischen bedarf es keiner näheren Begründung, wie schwierig sich gerade auf diesem Gebiet der Nachweis einer spezifischen Strahlenschädigung gestalten muß."

Die angeführten experimentellen Arbeiten zusammen mit den in großem Maße gemachten klinischen Erfahrungen bezogen sich vorwiegend auf die Verhältnisse im Ovarium und haben die Veränderungen an Eizelle, reifenden Follikeln und Primärfollikeln vor Augen geführt. Diese Veränderungen im Gefolge einer Bestrahlung gestatten in befriedigender Weise eine Erklärung der auftretenden Amenorrhoe. Um das Bild zu vervollständigen, soll erwähnt werden, wie sich unter dem Einfluß der Röntgenstrahlen die regelmäßige Umwandlung im Ovar und

seinem Erfolgsorgan, der Schleimhaut gestaltet. Die Schleimhaut stellt ein feines Reagenz auf die Ovarialtätigkeit dar, und wir können von ihr unter physiologischen Verhältnissen auf die Funktionsfähigkeit des Ovars rückschließen. Seitz stellte fest, daß die Schleimhaut nach Ovarbestrahlung dieselben Veränderungen erfährt, wie im Übergang ins Klimakterium. Nur ist der Ablauf nach Bestrahlung beschleunigt. Bei Frauen im Alter von 41—48 Jahren fand Seitz ein bis zwölf Monate nach Bestrahlung noch einzelne Primärfollikel; atretische Follikel und Corpora lutea von 5—7 Wochen verrieten, daß eine völlige Funktionslosigkeit im Ovarium nicht eingetreten war. Die Schleimhaut wurde jedoch nicht mehr in der üblichen Weise beeinflußt. Die Uterusdrüsen zeigten Schräg- und Parallelstellung zur Oberfläche, also Veränderungen, wie sie auch der Übergang ins Senium mit sich bringt.

Nachdem die experimentellen und klinischen Grundlagen für die indirekte Therapie der Myomerkrankungen, d. h. die Ausschaltung der Ovarialtätigkeit, erörtert wurden, soll die Frage einer direkten Beeinflussung des Tumors durch Röntgenstrahlen beleuchtet werden. Die Experimente v. Schröder's können als Beweis für den elektiven Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Myomzelle bzw. auf die Muskelzelle des Uterus nicht angesehen werden. Er bestrahlte das eine Uterushorn von 20 Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden, während das andere abgedeckt blieb. Da er mit großen Dosen arbeitete, müssen die Ovarien dabei mit beschädigt worden sein. Infolgedessen ist seine Schlußfolgerung nicht als befriedigend anzusehen, die besagt: „Die Röntgenstrahlen erzielen als Therapie der Uterusmyome ihre Wirkung nicht allein auf dem Umweg über das Ovarium, sondern üben auch einen direkten Einfluß auf die Muskelzellen des Uterus und der Myome aus."

Nürnberger konnte an der Muskularis bestrahlter Mäuse-Uteri eine Atrophie der Muskulatur nach Einwirkung sehr harter Röntgenstrahlen nachweisen. Ob diese Atrophie auf einer direkten Wirkung auf die Muskulatur oder auf die übergeordnete Ovarialfunktion zu beziehen sei, war nicht ersichtlich. In anderen Fällen konnte eine Atrophie der Muskulatur noch dann gesehen werden, als sich die Ovarien von der Strahlenwirkung bereits erholt hatten. Dieser Umstand würde für eine direkte Schädigung der Muskelzellen sprechen. Wichtig ist, daß an den Gefäßen der Uteri keine Veränderungen auffindbar waren. Die tierexperimentellen Ergebnisse sind in dieser Frage wenig fördernd, da ja schon ein Unterschied zwischen Myom-

gewebe und Uterusmuskulatur besteht, und man außerdem die Befunde nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen kann. Gräfenberg diskutiert an Hand eines von ihm sehr ausführlich beschriebenen Falles die Frage der primären oder sekundären Wirkung der Strahlen. Er stellt dabei die Forderung auf, daß ein Nachweis der direkten Beeinflussung der Myomzelle nur bei myomkranken Frauen im Klimakterium zu führen sei. Sein Fall erfüllt diese Forderung. Obwohl ein einzelner Fall keine Beweisfähigkeit beanspruchen kann, soll er doch angeführt werden, da ähnliche Fälle von Zeit zu Zeit in der Literatur erscheinen und als Beweis für den elektiven Einfluß der Strahlen auf die Myomzelle gelten wollen.

Es handelt sich um eine 60jährige Nullipare, die seit dem 50. Lebensjahre in der Menopause ist. Befund: Harter, medianer Tumor, der bis zum Nabel reicht. Tumor geht breit an die Portio heran; an der Vorderfläche der Geschwulst zwei haselnußgroße subseröse Myomknötchen. Im Douglas apfelgroßes Myom. Bestrahlt wurde mit einer 4fachen Erythemdosis, verteilt auf 4 Sitzungen. 9 Wochen nach Bestrahlung war ein Tumor nicht mehr nachweisbar. Als Reste blieben die beiden subserösen Myome. Gräfenberg hält nach 10jähriger Menopause einen wachstumsfördernden Einfluß der Ovarien auf den Uterus für unmöglich. Es können also die Röntgenstrahlen nicht auf dem Umweg über das Ovar gewirkt haben. Trotzdem wäre eine Sekretion des Ovariums auch im Klimakterium oder besser eine Dysfunktion nicht ganz ausgeschlossen. Wir wissen wohl, daß die äußere Sekretion, die Ovulation, aufhört. Über die innere Sekretion haben wir nur Vermutungen. Die Annahme einer direkten Wirkung auf die Myomzelle ist hier sehr verlockend, weil mit ziemlich hohen Dosen bestrahlt wurde und das Myom eine überraschend schnelle Rückbildung erfahren hat. Gräfenberg dehnt an Hand des Einzelfalles seine Schlußfolgerung hinsichtlich der elektiven Wirkung auf alle Myome aus, die im Klimakterium oder nach operativer Kastration mit Röntgenstrahlen erfolgreich behandelt werden.

Als hartnäckigster Verteidiger der Lehre von der spezifischen Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Myomzelle gilt wohl mit Recht Béclère. Er begann 1908 mit der Bestrahlung von Myomen. 1913 berichtete er das erste Mal über 60 bestrahlte Fälle und knüpfte daran Betrachtungen über die Wirkungsweise der Strahlen. Bestrahlt wurde in mehreren Sitzungen. Die Dosis einer Sitzung betrug ca. 3 H. Die Menopause trat daher nicht sofort auf, sondern die Menses erfolgten noch 1—2 mal.

Béclère hebt besonders hervor, daß vor der Menopause fast ausnahmslos eine zunehmende Verkleinerung des Umfanges des mit Röntgenstrahlen behandelten Tumors zu eruieren war und zwar um 5—10 cm. Die Rückentwicklung ging also dem Aufhören der Menses voraus. Unter anderen schilderte er einen Fall, bei dem der Tumor zu Anfang der Behandlung die Symphyse um 10 cm überragte, während sich schon nach 7 Sitzungen dieser Abstand um 5 cm verringert hatte. Pro Woche verkleinerte er sich um ca. 1 cm. Nach 9 Bestrahlungen war die Behandlung dieses Falles beendet. Es wurden dann noch weitere ähnliche Beispiele aufgeführt. Béclère leitet bereits aus dem Ergebnis dieser Behandlung den Schluß ab, „daß man in der Behandlung der Uterusmyome mit Röntgenstrahlen noch viel mehr die direkte Wirkung dieser Strahlen auf die Myome erstreben muß". 1921 konnte er über weit größeres Material berichten, wovon vor allen 278 Fälle interessieren, bei denen die Myomtumoren über der Symphyse palpiert wurden. Wie nach jeder Sitzung wurden am Ende jeder Bestrahlungsbehandlung genaue Messungen vorgenommen, die ergaben, daß der oberste Pol des myomatösen Uterus über die Symphyse wie folgt zurückgegangen war:

Um	1— 2 cm	.	bei 12	Kranken,
„	3— 4 „	.	„ 42	„
„	5— 6 „	.	„ 73	„
„	7— 8 „	.	„ 62	„
„	9—10 „	.	„ 52	„
„	11—12 „	.	„ 26	„
„	13—14 „	.	„ 10	„
„	16 „	.	„ 1	„

Ebenso war auch transversal der Umfang der Geschwülste zurückgegangen. Béclère betont besonders die kurze Zeitspanne, in der die Schrupfung der Tumoren erfolgte. Schon nach der 2. Sitzung begannen die Tumoren zurückzugehen. Diese früh einsetzende Rückbildung, die dem Aufhören der Menstruation wenigstens 2—3 Monate vorausging, sei auch an dem Rückgang der Drucksymptome auf die Blase usw. nach der ersten Bestrahlung zu merken gewesen. Hier ist allerdings Wintz der Ansicht, daß die Drucksymptome auf erhöhte Resorption der starken Gewebsdurchtränkung nach Röntgenbestrahlung in kurzer Zeit nachlassen.

Auch Béclère akzeptierte andererseits die von Deutschland ausgegangene Ansicht: die Röntgenstrahlen wirken bei der

Strahlentherapie der Myome über die Ausschaltung der Ovarien; sie rufen, wie an den Tierexperimenten ersichtlich, Sterilität hervor, als deren Folge die Rückbildung der Myome eintritt. In Frankreich, wo von Foveau de Courmelle 1904 zum ersten Mal eine Publikation über Myombehandlung herauskam, haben zahlreiche Strahlentherapeuten Bordier, Laquerrière, Guilleminot, Jaugeas, Haret, Beaugard, Ledoux-Lebard, d'Hallim und unter ihnen als hervorragendster Vertreter Béclère behauptet, daß die Rückbildung der strahlentherapeutisch behandelten Myome oft viel rascher und viel intensiver erfolgt, als wenn sie durch die physiologische Menopause hervorgerufen wird und daß, wie Béclère zeigte, diese Rückentwicklung beobachtet wurde, bevor die Behandlung zu einer völligen Unterdrückung der Menstruation geführt hatte. Wetterer machte ähnliche Feststellungen. Alle diese Autoren glauben an eine direkte Wirkung der Strahlen auf das Myomgewebe und lehnen eine primäre Wirkung auf die Ovarien ab. Nach dem Bericht über das reiche Beweismaterial nimmt Béclère an, daß es künftig unmöglich sein würde, „primäre und direkte Wirkungen der Röntgentherapie auf die Myome noch in Zweifel zu ziehen". Die „unbestreitbaren Beweise" versuchte er noch weiter zu erhärten in dem Bericht über 3 Fälle, bei denen die Myome mehrere Jahre nach der natürlichen Menopause zu wachsen anfingen. Auch hier trat ein bedeutender Rückgang des Tumors nach Bestrahlung ein.

So umfangreich die mikroskopischen Untersuchungen über das Material bestrahlter Ovarien ist, so gering ist die Zahl der Berichte über mikroskopische Veränderungen in Myomen im Anschluß an Strahleneinwirkungen. Als erster fand 1910 Faber an verschiedenen Stellen eines Myoms nekrotische Partien und eine Menge Haemorrhagien, die er auf Strahlenschädigung zurückführte.

Weiterhin verdanken wir R. Meyer die Mitteilung über 6 Fälle aus verschiedenen Kliniken, die einen Mißerfolg der Bestrahlung darstellten und bei denen wieder Blutungen eintraten. Meyer will keinen Beweis führen mit dieser kleinen Zahl in Bezug auf elektive Strahlenwirkung. Die Myome, auch die kleinsten, waren auffallend reich an Fibrillen, während die Uterusmuskulatur keine besonderen Veränderungen zeigte, ein sich bei anderen Autoren wiederholender Befund. Die auftretende Myomsklerose beweist, wie Meyer bemerkt, noch keine Strahleneinwirkung, da sie besonders bei größeren Knoten recht häufig in Erscheinung tritt. Trotzdem fiel Meyer die

auffallend ausgedehnte Sklerose bei kleinen Knoten in allen Fällen auf. Am deutlichsten waren einige sehr kleine submuköse Myome, die kein Muskelparenchym mehr enthielten bis auf wenige kleine Zellbündel. Das Grundgewebe bestand aus Fibrillen mit nur vereinzelten Zellkernen. Andere Stellen zeigten nur hyalin degeneriertes, fibrilläres Gewebe ohne Kerne. Wir haben es also mit einer Atrophie des Muskelparenchyms zu tun, wobei das Zwischengewebe stehen bleibt, aber keine Vermehrung erfährt. Bemerkenswert waren die Gefäßschädigungen im Myom. Bei intakter Intima bot die Media hauptsächlich ein Bild des Schwundes, wie das der Muskelgewebe. Die sklerotischen Fibrillen der Gefäßwand gruppierten sich in Form eines konzentrischen Hofes. Die Umgebung der Myome war von diesen scharf abgegrenzt und gut erhalten. R. Meyer will in der Regelmäßigkeit der Sklerosierungsprozesse der Myome einen elektiven Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Myomzellen sehen.

Da Meyer zu keinem abschließenden Urteil kommen konnte wegen der zu geringen Zahl der Fälle, mögen weitere 6 Fälle, die Schulte veröffentlichte, zu Gehör kommen. Das Alter der Patientinnen schwankte zwischen 35 und 41 Jahren. Die Myome waren bindegewebsreich und zeigten hyaline Degeneration. An diesen Stellen fand sich neben breiten, kernlosen Bindegewebszügen nur noch vereinzelt atrophisches Muskelgewebe. Die Gefäße wurden von starken Bindegewebszügen eingescheidet. Endothelzellen gut erhalten, adenomatöse Drüsenschläuche, starke diffuse Sklerose. In einem Fall war die totale Nekrose festzustellen. Am ausgeprägtesten war die hyaline Degeneration an den subserösen Myomen. Es fiel die fleckförmige Anordnung auf, die vielleicht den ältesten Teilen, den Keimzentren (Simpson), entsprachen. Wie schon betont, kommen sekundäre Veränderungen auch bei nicht bestrahlten Myomen vor, und es steht die Frage offen, ob diese histologischen Befunde eine Folge der Röntgenbestrahlung darstellen. Da hier relativ jugendliche Frauen behandelt wurden, scheidet die Degeneration im Anschluß an die Menopause aus. Das regelmäßige Auftreten sekundärer Veränderungen ohne Ausnahme auch in diesen 5 Fällen muß daher der Einwirkung der Strahlen zugeschrieben werden. W. Schulte erhärtet diese Feststellung, indem er Myome bei Frauen von 31—42 Jahren, die nicht bestrahlt worden waren, untersuchte. Der Vergleich ergab eine deutliche Vermehrung der Veränderungen bestrahlter Myome. Schulte glaubt andererseits die mit den Veränderungen einhergehende Verkleinerung der Myome auf eine schlechte Durch-

blutung des Uterus und damit der Tumoren zurückführen zu müssen und macht diese herabgesetzte Ernährung verantwortlich für die Atrophie der Muskelzellen, Sklerose und Schrumpfung des Bindegewebes. Er kommt nach seinen Untersuchungen zur Diskussion der Frage, wie weit die Rückbildung direkt oder über Schädigung der Ovarien erfolgt. Deutscherseits teilt man die Ansicht im allgemeinen, der Heilerfolg trete nach Wegfall der Ovarialfunktion ein, gemäß der Verkleinerung der Tumoren in der Menopause und nach operativer Entfernung. Diese Ansicht stützt sich auf die ausführlich behandelten Veränderungen des follikulären Apparates. Wir kommen umso mehr zu diesem Schluß, als in der Klimax und nach Kastration dieselben histologischen Veränderungen am nicht bestrahlten Myom auftreten. Schulte meint außerdem, daß man bei direkter Einwirkung an der Peripherie der bestrahlten Myome stärkere Veränderungen beobachten müsse, als im Zentrum, was die Untersuchungen in keiner Weise bestätigten. Ein weiterer Gegenbeweis dürfte aus der verschiedenen Radiosensibilität verschiedener Gewebe abzuleiten sein. Die Myome bestehen aus Bindegewebe und Muskelzellen; beide Gewebe sind wenig strahlensensibel. Nach Wetterer sind die Keimdrüsen „5 mal radiosensibler als die Haut, 10 mal radiosensibler als das Bindegewebe und 20 mal sensibler als die Muskelzelle. Eine direkte Wirkung könnte daher nur durch eine sehr hohe Strahlendosis erreicht werden, welche die der Strahlenquelle näher gelegene Haut trotz Filterung schwer schädigen würde."

Krinsky berichtete über ein röntgenbestrahltes Myom. Die histologische Untersuchung ergab hochgradige Bindegewebswucherung, nicht nur zwischen den Muskelbündeln, sondern auch zwischen den einzelnen Muskelzellen. Die Muskelzellen waren atrophiert und ihre Kerne zerfallen. Stellenweise bot sich das Bild diffuser hyaliner Gewebsdegeneration mit Degeneration der Gefäßwandung. Krinsky fand in diesem histologischen Bild keinen Anhaltspunkt für spezifische Röntgenstrahlenwirkung.

Th. Tuffier wollte einen allgemein gehegten Wunsch verwirklichen und den Tumor ohne Beseitigung der Ovarialfunktion mit Röntgenstrahlen zum Rückgang bringen. Gelegentlich einer Laparotomie steckte er die Ovarien in eine Bleikapsel von 0,003 cm Dicke und bestrahlte dann das Myom. Um Sekundärstrahlung zu vermeiden, wurde noch eine Aluminiumhülle verwandt. Die Ovarien zeigten keine Störungen als die Kapseln nach etwa 6 Tagen entfernt wurden. In 3 Fällen, über die be-

richtet wird, verschwanden zwar die Blutungen, es trat wieder eine normale Menstruation ein, aber die Tumoren blieben in ihrer Größe bestehen.

Bergonier und Spéder wiesen darauf hin, daß die Myome aus wenig radiosensiblen Zellen bestehen, die mit kleinen Dosen nicht beeinflußbar sind. Seitz und Wintz fanden bei ihren Untersuchungen über die Strahlensensibilität der einzelnen Körpergewebe, daß die in der gynäkologischen Therapie angewandten Strahlendosen Myomzellen nicht zu beeinflussen vermögen. Selbst bei 130 % HED waren keine Veränderungen nachzuweisen. Höhere Dosen können auf den Tumor nicht appliziert werden, da die Toleranzgrenze für Blasen- und Darmschleimhaut bei 135 % liegt.

Es liegen bisher weder anatomische noch klinische Beweise darüber vor, daß der Abbau der Myome keine reine Folge der Ausschaltung der Ovarialfunktion sei, sondern auch einer elektiven Wirkung der Strahlen auf die Myomzelle zu verdanken ist. So verglich Pryn in der Literatur erschienene Berichte über Befunde an bestrahlten Myomen. Er kam dabei zum Schluß, daß die Behauptung einer direkten Strahlenwirkung in keiner Weise bewiesen sei, da nämlich die gleichen Veränderungen an unbestrahlten Myomen beschrieben wurden. Der röntgenspezifische Charakter bleibt fraglich, da auch die operative Kastration am Myomuterus ähnliche Bilder hervorruft. So mögen diese Betrachtungen mit den Worten von Wintz geschlossen werden:

> „So ist bis heute der exakte Beweis für die Behauptung, daß Myome auch einer direkten Strahlenwirkung unterliegen, noch nicht erbracht, daher können wir daran festhalten, daß die Wirkung der Röntgentherapie beim Myom eine indirekte und die Schrumpfung des Tumors die Folge der Ovarausschaltung ist."

Literaturangabe.

Albers-Schönberg: Strahlentherapie Bd. 3.
Ancel: zitiert nach Gauß.
Béclère, M. A.: Paris Vigot Frères 1913.
Bergonié, Tribondeau, Récamier: Ref. Münch. Med. Wochschr. 1906 S. 1941.
Biedl, Peters, Hofstätter: Zschr. f. Geb. u. Gyn. 1925 Bd. 88.
Braun: Ref. Zentrbl. f. Gyn. 1921, S. 904.
Burckhardt: Volkmanns Samml. kl. Vorträge 1905.
Dichtl: zitiert nach L. Seitz.
Driesen, L. F.: Arch. f. Gyn. Bd. CXVII, S. 246.
Eymer: Strahlentherapie B. VII, S. 387.
Faber: Zeitschr. f. Röntgenk. 1910/12.
Fellner u. **Neumann**: Zentrbl. f. Gyn. 1908, S. 352.
Fränkl, M.: Arch. f. mikr. Anat. 1914 S. 84.
Gauß: Lehrb. d. Strahlentherapie 1928.
— Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1924.
Geller, F. Chr.: Arch. f. Gyn. 1930/141.
Gräfenberg: Gyn. Rundschau 1914 VIII, S. 125.
Haendly: Strahlentherapie 1921 Bd. 12.
Halberstädter: Berl. Kl. Wochschr. 1905 Nr. 3.
Hussy u. **Wallart**: Zeitschr. f. Gyn. 1915 Bd. 77 S. 172.
Isematsu - Tuskahara: Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1923 Bd. LXXXV S. 36.
Kadisch: Strahlentherapie Bd. XIX S. 462.
Kleinhans: Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. 1924.
Krinsky: Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. XLI S. 345.
Lassagne: Ref. Zentrbl. f. Gyn. 1913 Bd. 8 S. 387.
Meyer, R.: Zentrbl. f. Gyn. 1912 Nr. 17 S. 529.
— Handb. v. Sweckel.
Müller, W.: Strahlentherapie 1913 Bd. 5 S. 144.
Nürnberger: Strahlentherapie 1920 Bd. 10 S. 874.
Naujocks: Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1923 Bd. 86 S. 638.
Okinschitz: Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1908.
Pryn: zitiert nach Stoeckel/Lehrb.

Reifferscheid, K.: Zentrbl. f. Gyn. 1910 Nr. 8.
— Zeitschr. f. Röntgenk. u. Radiumth. 1911 Bd. 13 S. 371.
— Strahlentherapie 1923 Bd. 14 S. 628.
Roulier: Ref. Z. f. Elektrologie u. Röntgk. Bd. IX S. 4.
v. Schröder, R.: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. XXIII.
Schulte, W.: Strahlentherapie 1920 Bd. XI S. 55.
Seitz, L.: Münch. Med. Wochschr. 1911 S. 475.
Seitz u. **Wintz**: Münch. Med. Wochschr. 1919 S. 475.
Specht: Arch. f. Gyn. 1906 Bd. 78.
Steinach u. **Holzknecht:** Arch f. Entwicklungsmech. 42.
Wachsner: Strahlentherapie 1921 Bd. 12.
Weigand: Zentralbl. f. Gyn. 1925 Nr. 45.
— Strahlentherapie 1928 Bd. XI.
Winter: Strahlentherapie 1928 Bd. XII.
Wintz: Strahlentherapie 1928 Bd. XXXVII.
— Handb. Stoeckel.
Wintz u. **Seitz**: Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. XLIX.

Lebenslauf.

Am 17. Dezember 1913 wurde ich, Helmut Forkel, als Sohn des Studienrats Paul Forkel und seiner Gattin Gertrud geb. Köllein zu Plauen i. V. geboren. Daselbst besuchte ich von Ostern 1921 bis Ostern 1924 die Volksschule. Ostern 1924 trat ich in das Realgymnasium zu Plauen ein, welches ich Ostern 1933 nach bestandener Reifeprüfung verließ. Nach einer halbjährigen Tätigkeit in der Landwirtschaft begann ich im Wintersemester 1933/34 mein medizinisches Studium an der Universität Jena, wo ich 4 Semester meines vorklinischen Studiums verbrachte. Ein vorklinisches Semester studierte ich in Königsberg. Die sechs Semester meines klinischen Studiums verbrachte ich an den Universitäten Königsberg, Würzburg und München. An letzterer studierte ich 4 Semester und legte nach meinem elften Semester im Frühjahr 1939 das medizinische Staatsexamen ab.

Meine akademischen Lehrer im klinischen Teil meines Studiums waren die Herren Professoren

an der Universität Königsberg: Aßmann, Krauspe, Löwen;

an der Universität Würzburg: Gauß, Hoff, Kappis, Seifert, Walcher, Reichardt;

an der Universität München: Borst, Singer, Kißkalt, Rüdin, Straub, Friedrich v. Müller, Schittenhelm, Stepp, Tiemann, Wendt, v. Pfaundler, Bumke, Magnus, Ernst, Bragard, Eisenreich, Albrecht, Meisner, Brünings, Mayr.